

LEBERMETASTASIERUNG
Statistische Untersuchungen
bei 621 Tumorpatienten
mit nachgewiesenen Lebermetastasen
und kurzer Beitrag zur Pathophysiologie
der Lebermetastasierung

Stefan Messner

Duss
München
1984

LEBERMETASTASIERUNG
Statistische Untersuchungen
bei 621 Tumorpatienten
mit nachgewiesenen Lebermetastasen
und kurzer Beitrag zur Pathophysiologie
der Lebermetastasierung

Stefan Messner

*Duss
München
1984*

Aus dem pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Eder

LEBERMETASTASIERUNG

Statistische Untersuchungen bei 621 Tumor-
patienten mit nachgewiesenen Lebermetasta-
sen und kurzer Beitrag zur Pathophysiologie
der Lebermetastasierung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München

vorgelegt von
Stefan Messner
aus München
München 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. R. Bassermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.84

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Statistische Untersuchungen bei 621 Tumorpatienten mit nachgewiesenen Lebermetastasen
 - A) Material und Methode
 - 1. Anzahl und Aufteilung des Sektionsgutes
 - 2. Verteilung der malignen Tumoren nach Primärlokalisation und Geschlecht
 - 3. Aufteilung der Primärtumoren nach lymphogenen und hämatogenen Metastasierungsraten
 - 4. Häufigkeiten des Befalls einzelner Organe bei hämatogener Metastasierung
 - 5. Untersuchungsmethodik
 - B) Ursachen der Lebermetastasierung und Metastasierungswege in die Leber unter Berücksichtigung der anatomischen Grundlagen
 - 1. Anatomische Grundlagen der menschlichen Leber
 - 2. Ursachen der Lebermetastasierung
 - 3. Metastasierungswege in die Leber

C) Ergebnisse und Diskussion

1. Verhältnis von primären zu sekundären Tumoren der Leber im Sektionsgut
2. Häufigkeiten der Lebermetastasierung in Abh. vom Primärtumor und Gegenüberstellung der hämatogenen Metastasierungsraten der Primärtumoren in Leber und Lunge
3. Häufigkeiten von Leber- und Lungenmetastasen bei Tumoren aus dem portalen und aus dem nichtportalen Abflußgebiet
4. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Geschlecht und Alter
5. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Metastasierungstyp (Metastasenanzahl) in Abh. vom Primärtumor
6. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Größendurchmesser in Abh. vom Primärtumor
7. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach histolog. Zelltyp in Abh. vom Primärtumor
8. Leberdurchschnittsgewichte bei Metastasierung
 - a) in Abh. von Geschlecht und Alter
 - b) in Abh. von der Metastasenanzahl
 - c) in Abh. vom Primärtumor
 - d) Zusammenfassung
9. Häufigkeit des Auftretens einer Lebermetastasierung bei gleichzeitig bestehender Zirrhose
10. Häufigkeiten und Ausmaß der Leberbeteiligung bei malignen Systemerkrankungen

III. Beitrag zur Pathophysiologie der Lebermetastasierung

- A) Einschwemmung von Tumorzellen in die Leber und Verteilungsmuster der Zellen innerhalb des Parenchyms
- B) Haftung und Implantation der Tumorzellen
- C) Metastasenwachstum und Vaskularisation
 - 1. Endothelproliferation und Erscheinungsbild der Tumorgefäße
 - 2. Blutversorgung der Lebermetastasen
 - 3. Wachstumsformen und Vaskularisationsdichte
 - 4. Venöser Abfluß
 - 5. Ausbildung zentraler Nekrosen

IV. Zusammenfassende Diskussion

V. Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

Eine charakteristische Eigenschaft maligner Tumoren ist die Fähigkeit zur Bildung von Tochtergeschwülsten. Sind Metastasen einmal vorhanden, so hat dies für den Krebspatienten meist eine schlechte prognostische Bedeutung. Dies wird besonders deutlich am Beispiel der Lebermetastasen, denn obwohl diese selten die direkte Todesursache darstellen, wird die Lebenserwartung des Patienten bei ihrer Diagnostizierung entscheidend verkürzt. Cayer et al. (1956) gibt an, daß von den Patienten mit durch Punktionsbiopsie nachgewiesenen Lebermetastasen nach 3 Monaten noch 20 % und nach einem Jahr nur noch 8 % am Leben waren. Jaffe et al. (1968) berichtet von 7 % noch lebenden Patienten ein Jahr nach Diagnosestellung. Die durchschnittliche Überlebenszeit der von ihm untersuchten 390 Patienten betrug 75 Tage.

Auffallend ist das häufige Vorkommen von Lebermetastasen bei malignen Tumoren. Nach dem Befall der regionären Lymphknoten ist die Leber das am häufigsten betroffene Metastasenorgan. In einer Zusammenstellung verschiedener Autoren aus einem Zeitraum von 50 Jahren ergibt sich ein durchschnittlicher Prozentsatz von 32,6 % Lebermetastasierungen bei obduzierten Krebspatienten (Jasnogrodsky, 1907; Mielecki, 1913; Briese, 1920; Kitain, 1922; Egenolf, 1930; Willis, 1941; Glomset, 1938; Satterlee, 1942; Lisa, 1942; Walther, 1948; Abrams et al., 1950). Pickren et al. (1982) gibt in seinem

Sektionsgut einen Anteil der Lebermetastasierungen von 41,4 % an gegenüber einem Befall der regionären Lymphknoten in 57 % der Fälle. Abrams et al. (1950) fanden mit 49,4 % sogar einen noch höheren Prozentsatz. Diese Unterschiede werden von Pickren et al. (1982) auf die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen der Primärtumoren bei den einzelnen Autoren zurückgeführt. Willis (1973), der in seinem Untersuchungsgut eine Lebermetastasierungsfrequenz von 36 % fand, nennt als einen Grund die unterschiedliche Genauigkeit der Untersucher in Hinblick auf diese spezielle Fragestellung.

Die vorliegende Arbeit gibt eine übersichtliche Zusammenfassung statistischer Untersuchungen zur Lebermetastasierung und stützt sich dabei auf Erkenntnisse am Sektionsgut des pathologischen Instituts München von 1970 - 1980. Im Vergleich zur bekannten Literatur wird geprüft, inwieweit bestimmte Parameter wie z. B. Primärtumor oder Geschlecht die Inzidenz und das Erscheinungsbild von Lebermetastasen bestimmen. Der letzte Teil der Arbeit gibt schließlich eine Zusammenfassung der Pathophysiologie der Lebermetastasierung in einer Literaturübersicht.

Bei der Darstellung der einzelnen Tabellen beziehen sich Tab. I - VII und Tab. XIV auf alle erfaßten Karzinomfälle, während Tab. VIII - XIII nur von den hämatogen in die Leber metastasierten Fällen ausgehen.

Wenn in dieser Arbeit von der Metastasierung in die Lunge gesprochen wird, insbesondere im Vergleich zur Lebermetastasierung, muß darauf hingewiesen werden, daß hier ausschließlich die intrapulmonalen Rundherde gemeint sind, nicht aber die kleinfleckige Pleuracarcinose wie sie z. B. typisch ist für das Mammacarcinom. Die Einschränkung muß deshalb gemacht werden, da nach wie vor nicht eindeutig geklärt ist, ob die kleinfleckige Pleuracarcinose hämatogener oder lymphogener Natur ist.

II. STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI 621 TUMORPATIENTEN MIT NACHGEWIESENEN LEBERMETASTASEN

A) Material und Methode

1. Anzahl und Aufteilung des Sektionsgutes

In den Jahren 1970 - 1980 wurden am pathologischen Institut der Universität München 8.341 Obduktionen durchgeführt. 2.441 davon waren Patienten mit malignen Erkrankungen, die nach Aufschlüsselung der Doppel- und Mehrfachtumoren eine Gesamtzahl von 2.580 maligner Primärerkrankungen ergeben. Diese teilen sich auf in 2.155 maligne epitheliale bzw. mesenchymale Tumoren und 425 maligne Systemerkrankungen.

2. Verteilung der malignen Tumoren nach Primärlokalisation und Geschlecht (Tab. I und II)

Als Grundlage der Untersuchung dienen die malignen Tumoren, die in Tab. I und II nach Primärlokalisation und Geschlecht aufgliedert werden.

Der häufigste Tumor im Sektionsgut war, beide Geschlechter zusammengenommen, mit 280 Fällen (13,8 %) das Magenkarzinom, gefolgt vom Lungenkarzinom mit 267 Fällen (12,4 %). Diese Häufigkeitsverteilung wird in der Literatur im allgemeinen bestätigt, Seifert (1975) stellt diese beiden Tumoren

Tab.I: Verteilung der Primärtumoren im Obduktionsgut
in Abh. vom Geschlecht (Angaben in Fallzahlen)

Primärtumor	Männer	Frauen	Fälle
Magen	199	81	280
Lunge	219	48	267
Colon,Sigma	84	69	153
Mamma	1	148	149
Ovar	-	146	146
Corpus uteri	-	127	127
Kopf,Hals	104	20	124
Pankreas	64	50	114
Cervix,Collum	-	102	102
Rektum	58	26	84
Leber	63	13	76
Niere	57	19	76
Prostata	76	-	76
Gallenblase,-wege	24	31	55
Schilddrüse	23	26	49
Sarkome	27	22	49
mal.Melanom	27	16	43
Harnblase	34	2	36
Ösophagus	28	2	30
Vagina,Vulva	-	27	27
Hoden	15	-	15
Mesothelium	12	1	13
Thymom	8	4	12
Dünndarm	10	1	11
Übrige	6	7	13
Primärtumor nicht eindeutig geklärt	18	10	28
Gesamt	1157	998	2155

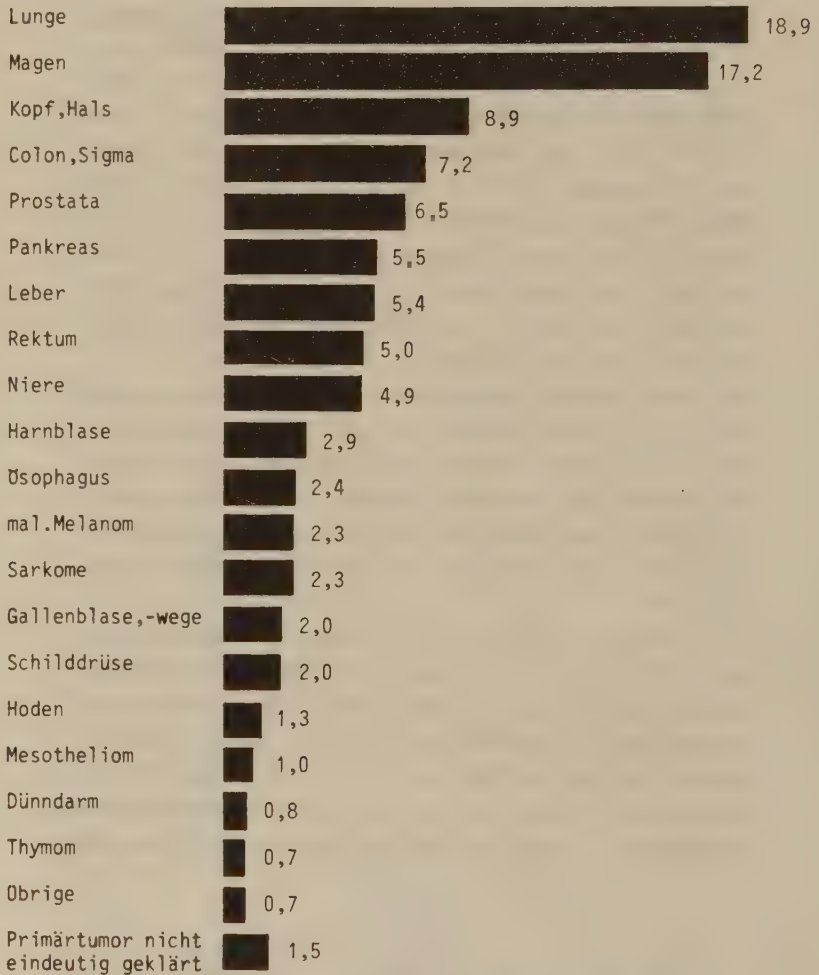
an die Spitze der menschlichen Krebsstatistik. Er erwähnt allerdings die teilweise stark voneinander abweichenden Magenkarzinomfrequenzen in unterschiedlichen Ländern. So steht das Magenkarzinom in der vorliegenden Untersuchung an der Spitze, während es bei Pickren et al. (1982), der in den U.S.A. mit Hilfe eines umfangreichen Sektionsgutes eine Statistik über Lebermetastasierung anfertigte, nur an zehnter Stelle der Tumortabelle zu finden ist. Bei ihm waren die Lungenkarzinome am häufigsten, gefolgt von den Mamma- und Uterusmalignomen. Als Erklärung für diese Unterschiede müssen Faktoren diskutiert werden wie Rasse, Unterschiede in den Lebensgewohnheiten, unterschiedliches Patientengut der Kliniken, unterschiedliches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen.

In der vorliegenden Untersuchung stehen die Dünndarmtumoren mit 11 Fällen und die unter "übrige" zusammengefaßten Tumoren am Ende der Tabelle. Die "übrigen" Tumoren waren 6 Nebennierenkarzinome, 4 maligne Teratome, 2 Mesenchymome und 1 Peniskarzinom, wobei hier aufgrund der geringen Fallzahlen keine signifikanten Aussagen gemacht werden konnten.

1.157 Fälle (53,7 %) der Tumoren wurden bei Männern, 998 Fälle (46,3 %) bei Frauen beobachtet. Bei den Männern standen die Tumoren der Lunge und des Gastrointestinaltraktes (Magen, Dickdarm) an der Spitze. Häufig waren auch Tumoren von Kopf und Hals mit 8,9 % der bei diesem Geschlecht beobachteten Tumoren, worunter nur extrakranielle Geschwülste, hauptsächlich Larynx- und Pharynxkarzinome, gerechnet wurden.

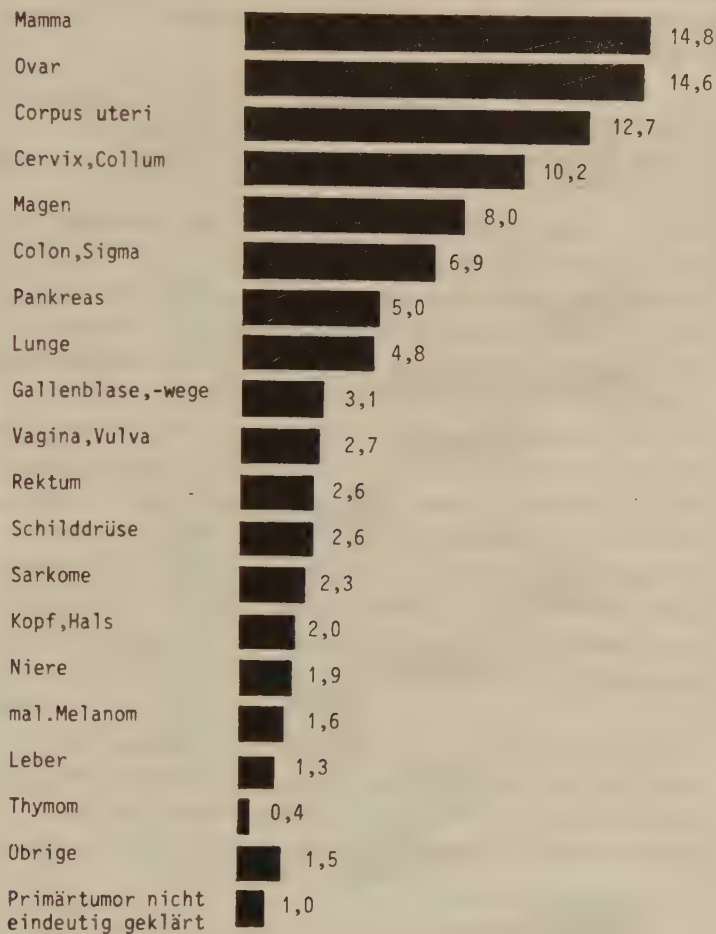
Tab.IIa: Verteilung der Primärtumoren bei Männern

(Angaben in Prozent bei 1157 Fälle = 100 %)



Tab.IIb: Verteilung der Primärtumoren bei Frauen

(Angaben in Prozent bei 998 Fälle = 100 %)



Bei den Frauen standen die Mamma- und Genitalkarzinome im Vordergrund, die allein 55 % aller bei Frauen beobachteten Tumoren ausmachten. Erst an fünfter Stelle ist hier das Magenkarzinom, an achter Stelle das Lungenkarzinom zu finden.

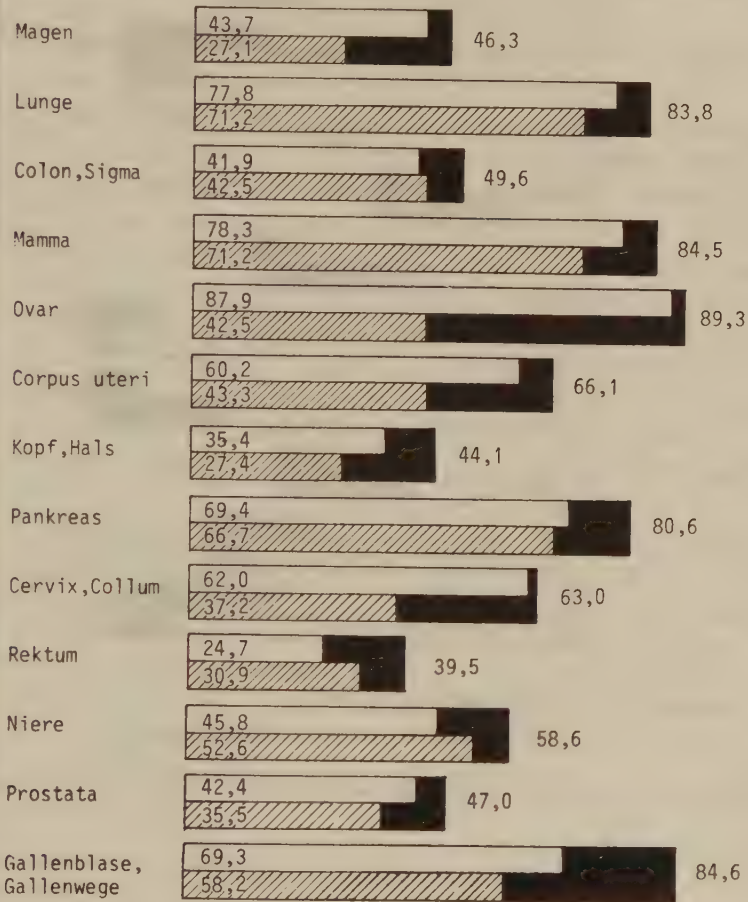
3. Aufteilung der Primärtumoren nach lymphogenen und hämatogenen Metastasierungsraten (Tab. III)

Tab. III zeigt den Anteil der lymphogenen und hämatogenen Metastasierungsrate an der Gesamtmetastasierung der Primärtumoren. Hier muß vorausgeschickt werden, daß bei einer Anzahl von Primärtumoren die lymphogenen Metastasierungsraten durch die Miteinbeziehung eines großen Teiles an voroperierten Fällen möglicherweise erniedrigt wurden, somit nur die Verhältnisse zum Sektionszeitpunkt wiedergegeben werden können. Dies betrifft vornehmlich die Tumoren des gesamten Verdauungstraktes (Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm, Rektum), besonders die malignen Melanome und Hodenkarzinome, bei denen die regionären Lymphknoten in der Regel als erstes befallen werden. Gerade hier wird beim operativen Eingriff jedoch auf eine sorgfältige Lymphnodektomie geachtet, um eine weitere Tumorausbreitung zu verhindern.

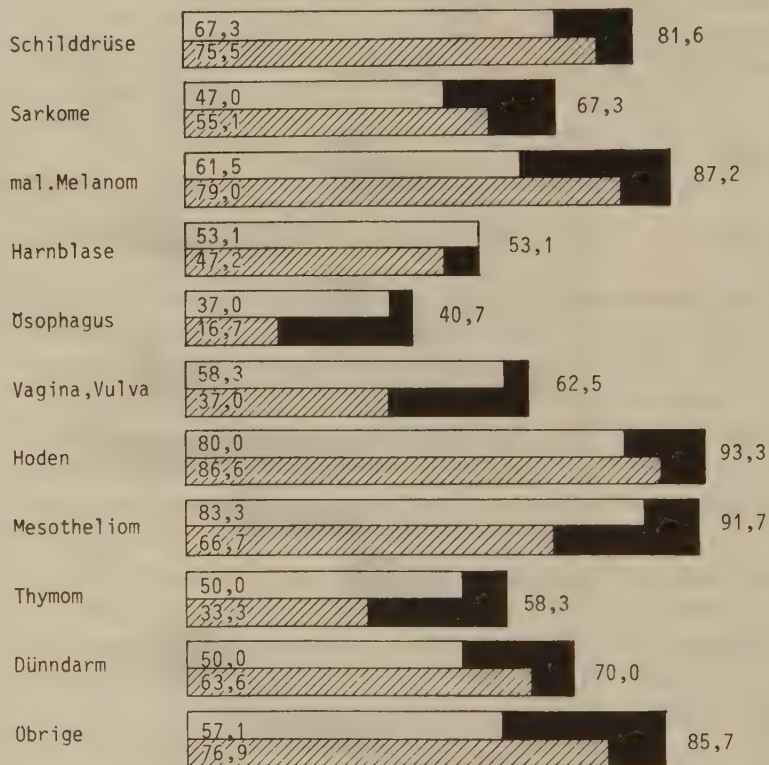
Im Untersuchungsgut war die Gesamtmetastasierungsrate (d. h. lymphogen oder hämatogen oder beides, teilweise auch per continuitatem) bei allerdings kleinen Fallzahlen bei den Hodenkarzinomen und den Mesotheliomen am höchsten, die in

Tab.III: Lymphogene und hämatogene Metastasierungsraten
der Primärtumoren (Angaben in Prozent)

schwarz: Metastasierung gesamt
weiß: Metastasierung lymphogen
schraffiert: Metastasierung hämatogen



Fortsetzung Tab.III



nicht angeführt: Primärtumoren der Leber,

nicht eindeutig geklärte Primärtumoren

über 90 % der Sektionsfälle eine metastatische Ausbreitung zeigten. Bei Tumoren der Lunge, Mamma, Ovar, Pankreas, Gallensystem, Schilddrüse, bei malignen Melanomen und den unter "übrige" zusammengefaßten Tumoren lag die Metastasierungsfrequenz zwischen 80 % und 90 %. Am wenigsten metastasierten mit rund 40 % der Fälle Ösophagus- und Rektumkarzinome, wobei hier natürlich der Einfluß der vorausgegangenen Operationen berücksichtigt werden muß.

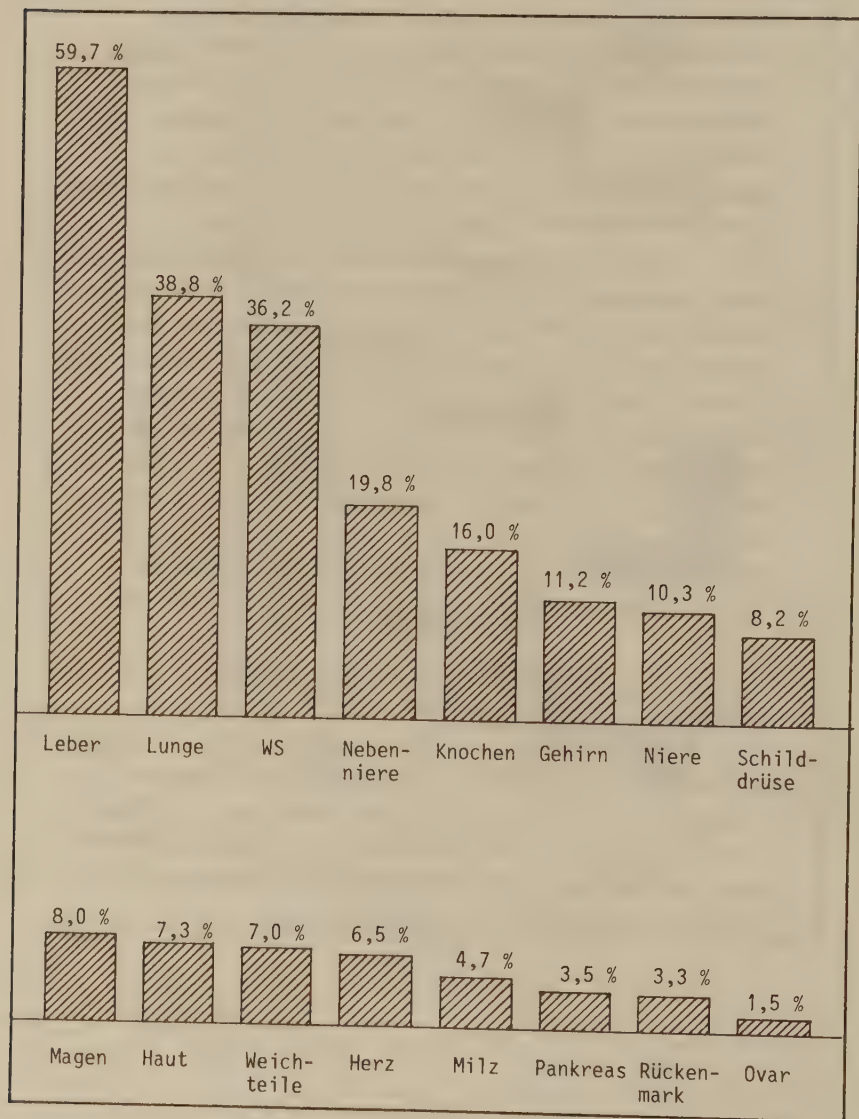
Die in dieser Tabelle angegebenen Werte der lymphogenen Metastasierungsraten für die Primärtumoren von Colon, Sigma, Rektum, Dünndarm, Hoden und für das maligne Melanom sind aufgrund der zahlreichen Fälle mit Zustand nach OP zu niedrig. Vielmehr stellt die lymphogene Streuung bei den meisten Primärtumoren den häufigeren Metastasierungsweg dar, am deutlichsten bei Malignomen von Ovar und Ösophagus, die mehr als doppelt so häufig lymphogene wie hämatogene Metastasen zeigten.

Bevorzugt hämatogen metastasierten im Untersuchungsgut dagegen Nierenkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.

4. Häufigkeiten des Befalls einzelner Organe bei hämatogener Metastasierung (Tab. IV)

In fast 60 % aller hämatogen metastasierten Tumoren der vorliegenden Untersuchung war die Leber beteiligt. Es folgten Befall der Lunge in 39 % und Befall der Wirbelsäule in 36 %. Die Leber war somit das am häufigsten befallene Organ einer auf dem Blutweg entstandenen Metastasierung.

Tab.IV: Häufigkeiten der einzelnen Metastasenlokalisationen
bei hämatogener Aussaat (Angaben bezogen auf die Anzahl hä-
matogen metastasierter Tumoren n = 1018)



Diese Aussage stimmt überein mit den Ergebnissen anderer Untersucher (Jasnogrodsky, 1907; Willis, 1973; Abrams et al., 1950; Pickren et al., 1982).

5. Untersuchungsmethodik

Häufigkeit, Art und Ausmaß einer Lebermetastasierung werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen: 1. Lokalisation des Tumors und Zugangsweg in die Leber, 2. Alter des Patienten, 3. Geschlecht, 4. histologischer Tumortyp. Diese Faktoren werden im einzelnen untersucht und tabellarisch dargestellt. Darüber hinaus werden die Lebermetastasierungen nach Größe und Metastasierungstyp (Zahl der Metastasen in einer befallenen Leber) aufgeschlüsselt. Weiterhin werden maximale Lebergewichte sowie Durchschnittsgewichte der von Metastasen befallenen Leber vermittelt. Abschließend werden das Auftreten von Lebermetastasen gemeinsam mit einer Zirrhose und die Beteiligung bei malignen Systemerkrankungen behandelt.

B) Ursachen der häufigen Lebermetastasierung und Metastasierungswege in die Leber unter Berücksichtigung der anatomischen Grundlagen

1. Anatomische Grundlagen der menschlichen Leber

Die Leber ist das schwerste parenchymatöse Organ im menschlichen Körper und ihr Blutdurchfluß von 1.500 ml pro Minute wird nur noch von dem der Lunge übertroffen (Snyder, 1975). Das Durchschnittsgewicht der erwachsenen Leber beträgt annähernd 1.500 g (Alverdes, 1956). Charakteristisch für die Leber ist ihr doppelter Blutzufluß über Arteria hepatica und Vena portae, die durch die Porta hepatis in die Leber eindringen.

Arteria hepatica:

Die A. hepatica teilt sich im Bereich der Leberpforte in den Ramus dexter und sinister; ihre intrahepatischen Aufzweigungen verlaufen regelmäßig mit den Pfortaderästen und den entsprechenden Gallengängen (Elias, 1964). Zwischen den Endästen der A. hepatica und V. portae bestehen zahlreiche, durch Sphinkteren geregelte Anastomosen (Elias et al., 1962), die somit eine gleichzeitige Arterialisierung der Leberläppcheneinheit gewähren (Rappaport, 1963). Die vom Portalfeld ausgehende Arteriole wird zusammen mit Venole und Ductulus als Achse je eines einfachen Acinus der Rappaport'schen Nomenklatur betrachtet (Rappaport et al., 1976). Annähernd ein Drittel des Leber-

blutes wird von der Leberarterie geliefert, womit ungefähr 50 % des Sauerstoffbedarfs gedeckt wird (Rappaport et. al., 1976).

Vena portae:

Am Leberhilus teilt sich die aus Vereinigung der Vv. lienalis und mesenterica superior entstandene V. portae in einen Ramus dexter und sinister. Diese verzweigen sich in Vv. interlobulares und weiter in die Venulae afferentes, die schließlich in die Sinusoide münden.

Sinusoide:

Die Sinusoide bilden das kapilläre Gefäßnetz der Leber. Bei den Sinusoidwandzellen handelt es sich um verschiedene Zelltypen: Endothelzellen, Kupffer'sche Sternzellen und sogenannte Fat-storing-cells oder Ito-Zellen. Die Sinusoidwand bildet eine siebartige Platte mit zahlreichen Poren und Fenestrationen zwischen den Zellen. Als Disse'scher Raum wird der Spaltraum zwischen Leberzellplatte und Sinusoidwand bezeichnet. Der Inhalt ist überwiegend flüssig, man findet hier ein großmaschiges Netz aus Gitterfasern. Unter pathologischen Verhältnissen (z. B. chronische Stauungsleber) kommt es zu einer Zunahme der Retikulinfasern, was zu einer Verfestigung des sonst lockeren Zusammenhaltes der Endothelzellen mit Verklebung der Interzellularspalten führt. Es kommt somit zur Umwandlung der sonst basalmembranlosen Sinusoide in gewöhnliche Kapillaren, ein Prozeß, den Cossel (1966, 1967, 1968, 1972) als "Kapillarisierung" bezeichnet.

Venae hepaticae:

Der Abfluß aus den Sinusoiden erfolgt über die V. centralis. Mehrere dieser Zentralvenen gehen über in Schaltvenen, die sich zu Sammelvenen vereinen. Erfolgt kein direkter sinusoidaler Zufluß mehr, wird von größeren intrahepatischen Venen gesprochen. Mehrere dieser Venen vereinen sich zu 8-10 größeren Venenstämmen, die schließlich in 2-3 Vv. hepaticae einfließen.

Angioarchitektur des Acinus hepatis:

Die mikrozirkulatorische Grundeinheit der Leber ist nach Rappaport (1953, 1963) der Acinus oder das Portalläppchen, ein Gewebsbereich von unterschiedlicher Größe und Form, der sich um das Portalfeld mit terminaler Portalvene, Arteriole, Gallengang, Lymphgefäße und Nerven anordnet. Entlang dieser Achse aus Gefäßen und Nerven, die Rappaport als sog. dynamische Linie bezeichnet, werden Sauerstoff und Nahrungsstoffe in das umgebende Gewebe abgeleitet. Ein kompletter Acinus besteht aus mindestens drei einfachen Acini und einer Hülle aus Parenchym um die darin befindlichen terminalen Gefäßachsen. Somit ist das Zentralvenenläppchen nur eine sekundäre, gleichsam vom Portalläppchen aufgestellte Struktureinheit.

2. Ursachen der häufigen Lebermetastasierung

Das häufige Vorkommen einer Lebermetastasierung bei bösartigen Tumoren ist wahrscheinlich zum Teil in den gerade beschriebenen anatomischen und hämodynamischen Verhältnissen begründet.

Der Leber wird von zwei Gefäßsystemen, von A. hepatica und V. portae, Blut zugeführt. Dies ermöglicht eine Tumorabsiedlung sowohl aus dem großen Kreislauf wie auch aus dem gesamten Gastrointestinaltrakt. Weil ein großer Teil aller bösartigen Tumoren in Organen vorkommt, die von der V. portae drainiert werden, hat dieses Gefäßsystem eine große Bedeutung für die Häufigkeit einer Lebermetastasierung. Sicher wird eine Metastasierung durch den hohen Blutdurchfluß dieses Organs von 1.500 ml pro Minute gefördert. Ein weiterer Aspekt gilt den Sinusoiden. Sie besitzen keine Basalmembran und sind daher gegenüber einer Tumorzellinvasion eher zugänglich als die Kapillaren in anderen Organen (Stein-Werblowsky, 1980). Die Sinusoidwände bestehen zum einen aus flachen Endothelien, die porenartige Öffnungen von unregelmäßiger Größe und Verteilung aufweisen und daher möglicherweise durchlässiger sind als andere Endothelien (Dingemans et al., 1982). Zwischengelagert findet man die Kupffer'schen Sternzellen, die in das Lumen hineinragen und deren Aufgabe die Passagebehinderung von Fremdkörpern und deren Phagozytose ist. Es ist daher vorstellbar, daß auch zirkulierende Tumorzellen von diesen Makrophagen aufgehalten und durch eine Interaktion mit den an die Sternzellen assoziierten Thrombozyten an die Sinusoidwände fixiert werden (Warren, 1982).

Neben diesen anatomischen und hämodynamischen Gegebenheiten gibt es noch andere zu diskutierende Ursachen der häufigen Lebermetastasierung: So ist die Leber mit ihrer hohen Zahl an Stoffwechselprodukten wahrscheinlich ein ausgezeichneter

Nährboden für das Metastasenwachstum ("Seed- and Soil"-Theorie von Paget , 1889). Darüber hinaus stellt jedes venöse Kapillarnetz wie das der Leber ein günstiges Milieu für die Ansiedlung von Tumorzellen dar, wie Van den Brenk et al. (1978) in Tierexperimenten mit Impftumoren beobachten konnte.

3. Metastasierungswege in die Leber

Die Leber kann von Tumorzellen auf drei verschiedenen Wegen erreicht werden: a) auf dem Blutweg

b) über Lymphbahnen

c) per continuitatem

ad a):

Verschiedene Untersucher haben mit wenig voneinander abweichenden Ergebnissen gezeigt, daß die Leber der häufigste Manifestationsort für hämatogene Metastasen ist (Jasnogrodsky, 1907; Abrams et al., 1950; Willis, 1973; Pickren et al., 1982). Dabei ist die Pfortader, die das Blut aus dem Intestinalbereich sammelt, der wichtigste Zugang. Walther (1948) stellt diesem Metastasierungsweg als "Portatypus" den "Lungentypus" und den "Hohlvenentypus" als Zugänge über die A. hepatica entgegen. Praktisch ausschließlich Quellgebiet von Lebermetastasen über die A. hepatica ist die Lunge mit ihren primären und sekundären Geschwülsten.

ad b):

Die Tumorbesiedlung der Leber über Lymphbahnen ist ungewöhnlich. Hier spielt sicher die Tatsache eine wichtige Rolle, daß der Lymphstrom der Leber retrograd, also vom Gewebe zum Hilus verläuft, die Metastasierung daher gegen den Lymphstrom ascendieren muß. Willis (1973) vermutet für Magenkarzinome diese Möglichkeit der Metastasierung. Die retrograde lymphangische Tumorzellenausbreitung wird von Pack et al. (1970) für Mamma- und Bronchialkarzinome diskutiert. Bolck et al. (1978) erwähnt das lymphangische Übergreifen von Gallenblasenkarzinomen auf das benachbarte Leberparenchym.

ad c):

Noch am häufigsten wird ein direkter Einbruch in die Leber von Tumoren des Magens und der Gallenblase beobachtet (Willis, 1973). Gelegentlich sieht man nach Willis auch ein direktes Einwachsen in die Leber von Tumoren anderer benachbarter Organe (unterer Ösophagus, Pankreas, Gallengang, Nieren, Nebennieren, Colon). Erwähnt werden soll in diesem Zusammenhang auch der Leberbefall bei Ovarialkarzinomen als sogenannte Abklatschmetastasen bei bestehendem Aszites.

C) Ergebnisse und Diskussion

1. Verhältnis von primären zu sekundären Tumoren der Leber im Sektionsgut

Das Untersuchungsgut ergab in 76 Fällen ein primäres Leberkarzinom (3,5 % der Gesamttumoren) und in 621 Fällen eine Tumorerkrankung mit Lebermetastasierung. Dem entspricht somit ein Verhältnis von primären zu sekundären Tumoren der Leber von 1 : 8. Nach Pack et al. (1970) schwankt dieser Quotient zwischen 1 : 13 und 1 : 65, Gall (1963) nennt einen Wert von 1 : 20.

2. Häufigkeiten der Lebermetastasierung in Abh. vom Primärtumor (Tab. V) und Gegenüberstellung der hämatogenen Metastasierungsraten der Primärtumoren in Leber und Lunge (Tab. VI)

In Tab. V wurden die Primärtumoren aufgeschlüsselt nach Fällen ohne jede Metastasierung, nach Fällen mit Metastasierung, aber ohne Leberbefall und nach Fällen mit Lebermetastasierung, ohne oder mit Befall anderer Organe. Ergänzend dazu findet sich in Tab. VI eine Gegenüberstellung jener zwei Organe, die am häufigsten Ort einer hämatogenen Metastasierung sind, nämlich Leber und Lunge. Die Metastasierungsraten in diese beiden Organe werden dabei für die einzelnen Primärtumoren getrennt dargestellt.

Tab.V: Häufigkeiten von Lebermetastasierung

Primärtumor	keine Metastasen abs./ %	Metastasierung nicht Leber abs./ %	Leber- metastasen abs./ %	Fälle abs./ %
Magen	150/53,6	82/29,3	48/17,1	280/13,5
Lunge	43/16,1	119/44,6	105/39,9	267/12,8
Colon,Sigma	78/51,0	21/13,7	54/35,3	153/7,4
Mamma	27/18,1	60/40,3	62/41,6	149/7,2
Ovar	16/11,0	87/59,6	43/29,4	146/7,0
Corpus uteri	44/34,6	47/37,0	36/28,4	127/6,1
Kopf, Hals	69/55,7	34/27,4	21/16,9	124/6,0
Pankreas	22/19,3	28/24,6	64/56,1	114/5,5
Cerv.,Collum	37/36,3	44/43,1	21/20,6	102/4,9
Pektum	50/59,5	13/15,5	21/25,0	84/4,0
Niere	32/42,1	25/32,7	19/25,0	76/3,7
Prostata	42/55,3	21/27,6	13/17,1	76/3,7
Gallenblase, Gallenwege	8/14,5	21/38,2	26/47,3	55/2,6
Schilddrüse	9/18,4	28/57,1	12/24,5	49/2,4
Sarkome	15/30,6	22/44,9	12/24,5	49/2,4
mal.Melanom	6/14,0	18/41,8	19/44,2	43/2,1
Harnblase	18/50,0	10/27,8	8/22,2	36/1,7
Ösophagus	19/63,3	9/30,0	2/ 6,7	30/1,4
Vagina,Vulva	10/37,0	13/48,2	4/14,8	27/1,3
Hoden	1/ 6,6	7/46,7	7/46,7	15/0,7
Mesotheliom	1/7,7	7/53,8	5/38,5	13/0,6
Thymom	5/41,7	4/33,3	3/25,0	12/0,6
Dünndarm	3/27,2	4/36,4	4/36,4	11/0,5
Übrige	2/15,4	4/30,8	7/53,8	13/0,6
Primärtumor nicht geklärt	5/17,9	18/64,2	5/17,9	28/1,3
Gesamt	712/34,2	746/35,9	621/29,9	2079/100,0

Bei 34,2 % aller Tumoren des vorliegenden Sektionsguts konnten keine Metastasen nachgewiesen werden. Organmetastasen ohne Beteiligung der Leber waren bei 35,9 % der Tumoren zu beobachten. Der Anteil der Tumoren mit Lebermetastasen betrug 29,9 %. Pickren et al. (1982), mit vergleichbarer Tabellenanordnung, fand, nach Ausschluß der malignen Systemerkrankungen, die hier getrennt von den übrigen Tumoren betrachtet werden, folgende Werte: 26,9 % Tumoren ohne Metastasen, 34,8 % Tumoren mit Organmetastasen ohne Leberbefall und 38,3 % Tumoren mit Lebermetastasierung. Willis (1973) beobachtete in seinem Sektionsgut einen metastastischen Leberbefall in 36 % der Fälle. Einen Vergleich zur bekannten Literatur zeigt folgende Aufstellung verschiedener Autoren, die den Prozentsatz der Leberbeteiligung bei malignen Tumoren untersuchten:

Jasnogrodsky (1907):	26,5 %
Mielecki (1913):	32,3 %
Briese (1920):	29,0 %
Kitain (1922):	34,0 %
Egenolf (1930):	33,5 %
Satterlee (1942):	36,0 %
Walther (1948):	27,3 %
Abrams et al. (1950):	49,4 %
Willis (1973):	36,0 %
Pickren et al. (1982):	38,3 %
vorliegende Unters.:	29,9 %

Die voneinander abweichenden Ergebnisse der angeführten Autoren geben sowohl die Genauigkeit des jeweiligen Untersuchers in bezug auf diese besondere Fragestellung wieder wie auch die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen der Primärtumoren. So fand Pickren et al. (1982) die höchsten Fallzahlen bei Primärtumoren (Lunge und Mamma), die auch eine hohe Lebermetastasierungsquote zeigten und somit den Gesamtwert der Leberbeteiligung anhoben. Zusammenfassend kann man in Hinblick auf die genannten Zahlen den Prozentsatz eines Leberbefalls bei malignen Tumoren zwischen 30 % und 40 % ansetzen.

In der vorliegenden Untersuchung war das Magenkarzinom der häufigste Primärtumor. In 17,1 % dieser Fälle fanden sich Lebermetastasen, dagegen in nur 5,2 % Lungenmetastasen. Keine Metastasen zeigten 53,6 % der Magenkarzinome. Pickren et al. (1982) fand in seinem Sektionsgut Magenkarzinome in nur 3,8 % der Gesamttumoren (in der vorliegenden Untersuchung 13,5 %!). Diese metastasierten in 48,9 % in die Leber, keine Metastasierung zeigten lediglich 13 %. Andere Untersucher geben Zahlen an von 35 % - 50 % Lebermetastasierung und annähernd 30 % Lungenmetastasierung im Sektionsgut (Gilbert et al., 1976 ; Viadana et al., 1978b; Abrams et al., 1950). Die nur in bezug auf das Magenkarzinom stark abweichenden Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung von den Ergebnissen anderer Autoren sind nicht eindeutig klärbar. Es müssen hier Faktoren diskutiert werden wie Unterschiede in der Häufigkeit der Magenkarzinompatienten in den für diese Untersuchungen maßgebenden

Kliniken, Unterschiede im Zeitpunkt der Diagnosestellung und möglicherweise auch therapeutische Unterschiede. Weiterhin können Unterschiede in der durchschnittlichen Überlebenszeit und im durchschnittlichen Sterbealter eine Rolle spielen, aber auch Unterschiede in der Metastasierungsnegung verschiedener Karzinomzelltypen sind zu diskutieren.

Das Lungenkarzinom als zweithäufigster Tumor dieser Untersuchung metastasierte in 39,5 % in die Leber. Als Vergleich dazu finden sich in der Literatur Zahlen von 30 % - 50 % (Gilbert et al., 1976; Abrams et al., 1950; Pickren et al., 1982). Gabler et al. (1960) fand bei gezielter Untersuchung sogar in 58 % Lebermetastasen beim Bronchialkarzinom, allerdings bei einer nur geringen Fallzahl von 50 Tumoren. Nach einer neueren Studie von Barz et al. (1982), die von einer Anzahl von über 1.200 Lungenkarzinomen ausging, war die Leber in 38,7 % von Metastasen befallen.

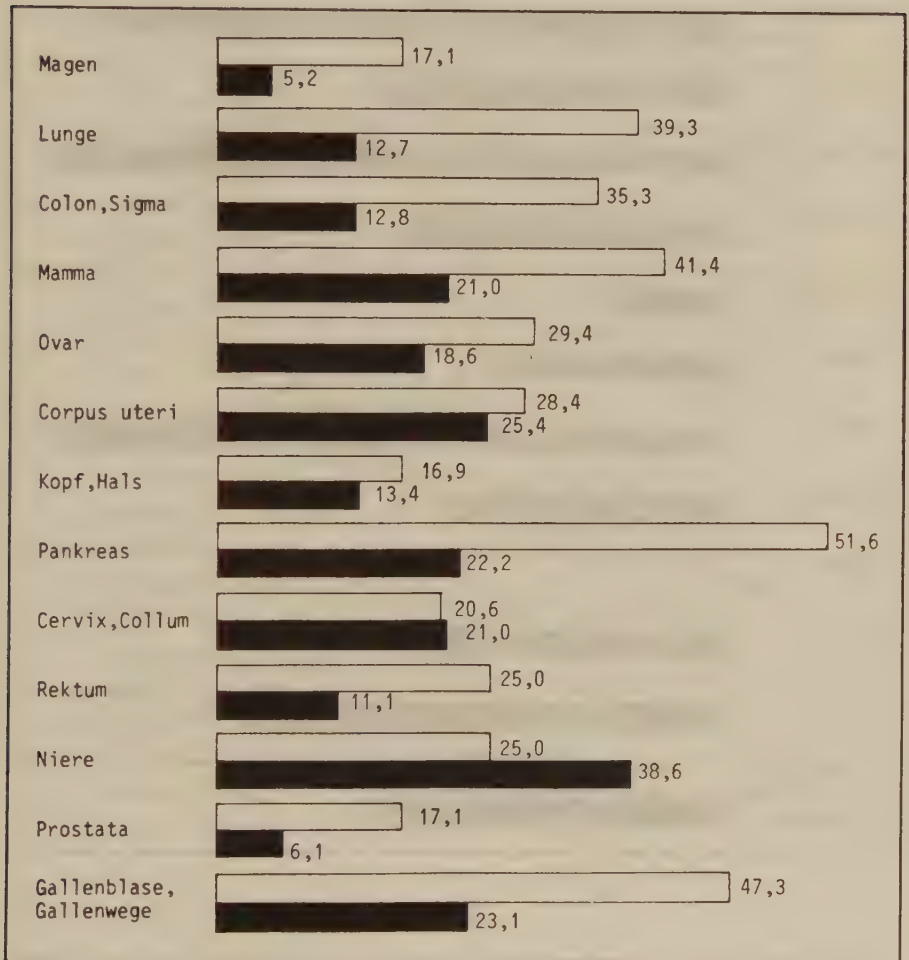
Die Lunge spielt somit bei einer Lebermetastasierung eine überaus gewichtige Rolle, nicht nur als Quellgebiet von primären Tumoren; auch sekundäre Tumoren, also Lungenmetastasen anderer Malignome werden zum Ausgangspunkt einer weiteren Metastasierung in die Leber. Die Lunge ist somit Hauptquelle einer über die A. hepatica in die Leber gelangten Metastasierung.

Die höchste Lebermetastasierungsrate wurde beim Pankreaskarzinom mit 56,1 % gegenüber 22,2 % Lungenmetastasierung nachgewiesen. Vergleichend dazu finden sich in den

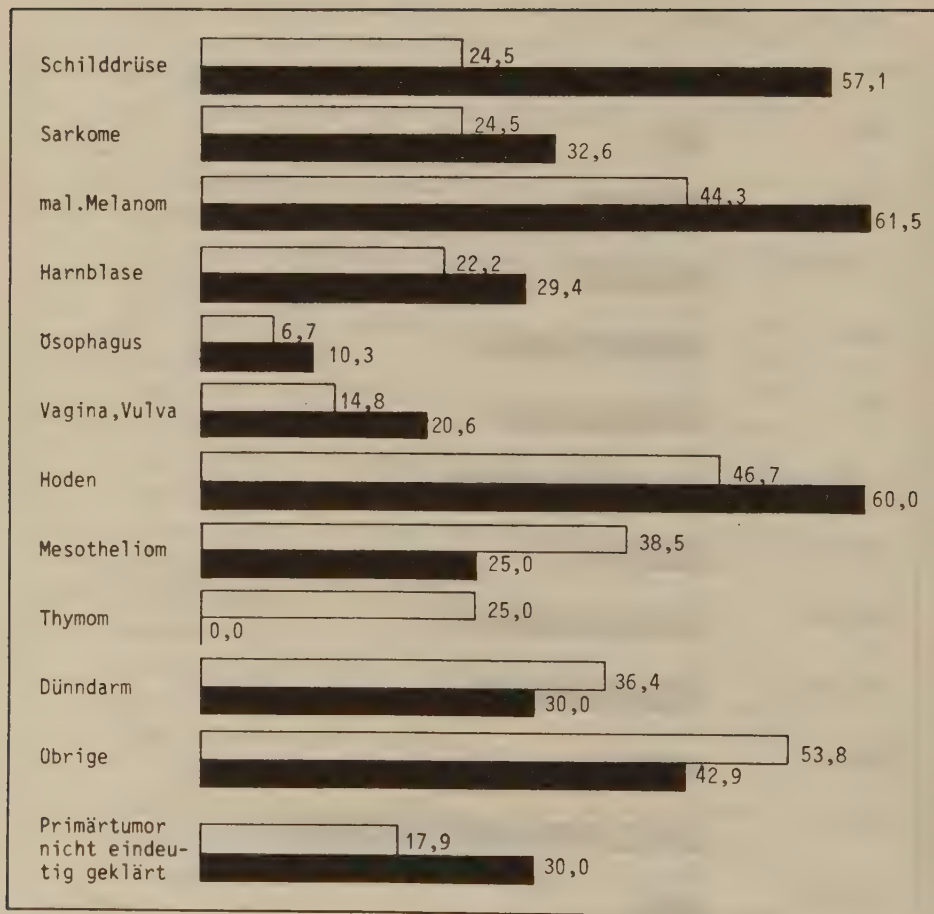
Tab.VI: Hämatogene Metastasierungsraten der Primärtumoren
in Leber und Lunge (Angaben in Prozent)

weiß: Lebermetastasierung

schwarz: Lungenmetastasierung



Fortsetzung Tab.VI:



Sektionsstatistiken anderer Autoren Werte von 50 % - 75 % Leberbeteiligung (Jasnogrodsky, 1907; Abrams et al., 1950; Gilbert et al., 1976; Viadana et al., 1978b; Pickren et al., 1982).

Eine hohe Lebermetastasierungsquote zeigten in der vorliegenden Untersuchung weiterhin Gallenblasen- und Gallenwegskarzinome mit 47,3 %.

Dann folgten die Malignome des Hodens (46,7 %), der Mamma (41,4 %) und das maligne Melanom (44,2 %), wobei es sich um Tumoren handelt, die zum Zeitpunkt des Todes meist eine ausgeprägte Metastasierung vieler Organe, also auch der Leber, zeigen. Vergleichbare Werte in der Literatur finden sich hier für das Gallenblasen- und Gallenwegskarzinom bei 35 % - 50 % (Jasnogrodsky, 1907; Abrams et al., 1950; Gilbert et al., 1976), für das Hodenkarzinom 54,6 % (Pickren et al., 1982) und für das maligne Melanom 43 % (Lee, 1980).

Der Überblick über die Ergebnisse anderer Autoren läßt am Beispiel des Mammakarzinoms den Einfluß der Zeitdauer des Bestehens einer Krebserkrankung auf die Häufigkeit einer Lebermetastasierung erkennen. 1907, als die therapeutischen Möglichkeiten noch gering waren, fand Jasnogrodsky einen Leberbefall in nur 32 % der Mammakarzinome, deren Träger nach weitaus kürzerer Überlebenszeit starben als heute. In der heutigen Zeit dagegen, in der aufgrund erfolgreicher Behandlungsmethoden nach 10 Jahren noch durchschnittlich 35 % aller Mammakarzinompatienten leben (Schmidt-Matthiessen, 1972), ergeben die Untersuchungen zur Lebermetastasierung weit

höhere Befallsraten von 45 % - 50 % (Gilbert, 1979; Choy et al., 1980, Viadana et al., 1973; Pickren et al., 1982).

Die niedrigste Lebermetastasierungsrate dieser Studie zeigte das Ösophaguskarzinom mit 6,7 % der Fälle. Auch hier wird der Einfluß der Zeitdauer einer Krebserkrankung deutlich, denn durch seine niedrige 5-Jahresüberlebensquote von 0 % - 15 % (Allgöwer, 1976) wird die hämatogene Ausbreitung des Ösophaguskarzinoms auf andere Organe möglicherweise eingeschränkt. Höhere Werte einer Leberbeteiligung finden sich in den Sektionsstatistiken von Walther (1948) mit 20 % und von Jasnogrodsky (1907) mit 23,5 %.

Insgesamt zeigt Tab. VI die Bedeutung der Leber als häufigste Lokalisation einer hämatogenen Metastasierung im Vergleich zur Lunge als zweithäufigste Lokalisation. Bei den meisten Tumoren, die gewöhnlich primär in die Lunge metastasieren (Niere, Schilddrüse, malignes Melanom, Sarkome und Hoden), war diese auch das bevorzugte Metastasierungsorgan. Gilbert et al. (1976) bestätigen die in der Lunge am häufigsten gefundenen Metastasen bei diesen Primärtumoren.

3. Häufigkeiten von Leber- und Lungenmetastasen bei Tumoren aus dem portalen und aus dem nichtportaln Abflußgebiet (Tab. VII)

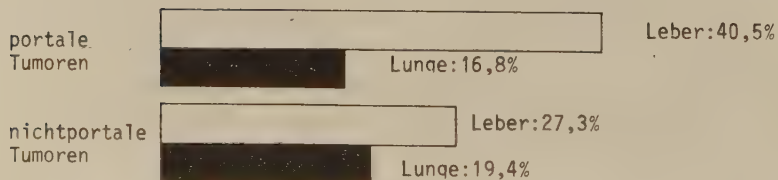
Es wurde untersucht, wie häufig Tumoren aus dem Abflußgebiet der V. portae bzw. aus anderen Abflußgebieten über die A. hepatica in die Leber und vergleichend dazu in die Lunge metastasierten.

Erwartungsgemäß zeigten die portalen Tumoren einen Befall der Leber in 40,5 % der Fälle gegenüber 27,3 % bei den übrigen Tumoren. Als vergleichbare Werte finden sich in der Literatur Zahlen von 45 % - 55 % für portale Tumoren und 30 % - 36 % für nichtportale Tumoren (Satterlee, 1942; Willis, 1973; Pickren et al., 1982). Walther (1948) sah bei seinem "Pfortadertypus" dagegen in nur 35 % Lebermetastasierungen. Gall (1963) nennt als Erwartungsziffer für eine Lebermetastasierung bei allen Abdominaltumoren 35 % - 50 %.

Weiterhin konnte festgestellt werden, daß die Tendenz, in die Lunge zu metastasieren, bei Tumoren aus dem Portalbereich mit 16,8 % etwas geringer war als bei den übrigen mit 19,4 %. Dies bekräftigt möglicherweise die Annahme, daß die Leber als erste Filterstation einen Teil der aus dem Portalbereich stammenden Tumorzellen abfängt und so eine weitere Metastasierung in nachgeschaltete Organe einschränkt.

Tab.VII: Häufigkeiten von Leber- und Lungenmetastasen bei Tumoren aus dem portalen und aus dem nichtportalen Abflußgebiet

	Leber- metastasen	Lungen- metastasen	Fälle
portale Tumoren	169	70	417
nichtportale Tumoren	447	317	1634
Gesamt	616	387	2051
unbekannte Tumoren	5	8	28
	621	395	2079



4. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Geschlecht und Alter (Tab. VIIa und b, Tab. IX)

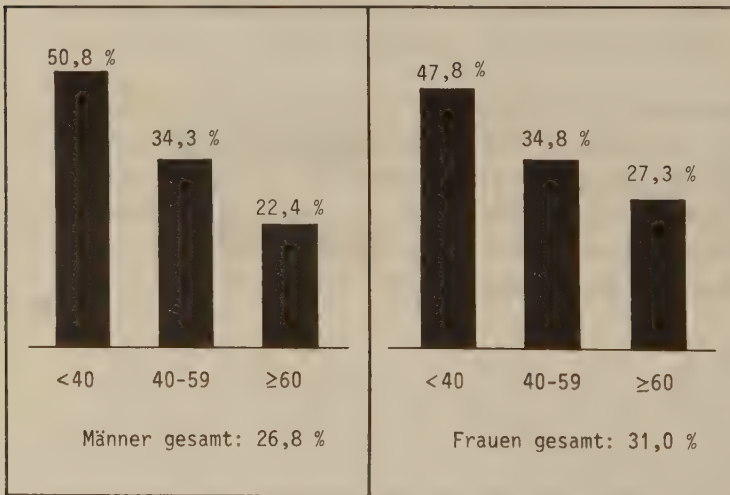
Insgesamt war bei Männern, die an einer Krebserkrankung litten, die Leber in 26,8 % beteiligt, bei Frauen dagegen in 31 %. Bösartige Tumoren metastasierten bei Frauen also häufiger in die Leber. Dieser Unterschied ist wohl am ehesten auf die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren bei den Geschlechtern zurückzuführen. Die bei Frauen führenden Mamma- und Genitalkarzinome hatten nämlich zum Teil weit höhere Lebermetastasierungsquoten als die bei Männern häufigsten Lungen- und Magenkarzinome und Malignome von Kopf und Hals, worunter hauptsächlich Larynx- und Pharynxkarzinome zu zählen sind. Pickren et al. (1982) gibt an, daß der bei seinem Sektionsgut gefundene Unterschied in der Lebermetastasierungsrate zwischen Männern (38,8 %) und Frauen (44,8 %) ausgeglichen wäre, wenn die bei Männern häufigsten Lungenkarzinome und die bei Frauen häufigsten Mammakarzinome ausgeschlossen würden. Diese Aussage konnte in der vorliegenden Untersuchung allerdings nicht bestätigt werden.

Teilt man die Karzinomträger in verschiedene Altersgruppen auf, so zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine Abnahme der Lebermetastasierungshäufigkeit mit zunehmenden Alter. Patienten unter 40 Jahren, die an einer malignen Geschwulst erkrankt waren, hatten in fast 50 % Lebermetastasen, zwischen 40 und 59 Jahren erniedrigte sich der Wert auf 34,5 %, im

Tab.VIIIa: Aufteilung der Lebermetastasierungen nach
Geschlecht und Alter (Angaben in Fallzahlen)

nLM = Anzahl der Lebermetastasierungen nGT = Anzahl der Gesamttumoren der jeweiligen Geschlechts- und Altersgruppe				
	40 nLM/nGT	40-59 nLM/nGT	60 nLM/nGT	Fälle nLM/nGT
Männer	33/65	97/283	181/809	311/1157
Frauen	32/67	112/322	166/609	310/998
Gesamt	65/132	209/605	347/1418	621/2155

Tab.VIIIb: Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Geschlecht
und Alter (Angaben in Prozent bezogen auf die Gesamttumorzahl
der jeweiligen Geschlechts- und Altersgruppe)



Alter von 60 und darüber waren in nur noch 24,8 % der Lebern Metastasen nachzuweisen. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen. Im Vergleich dazu findet man bei Pickren et al. (1982) durchschnittliche Werte von 53,8 % (unter 40 Jahren), 47,2 % (40 bis 59 Jahren) und 23,2 % (60 Jahre und darüber), allerdings unter Einbezug der malignen Systemerkrankungen.

Schon Kitain (1922) beschrieb höhere Zahlen metastasenfreier Fälle mit steigendem Alter. Er begründete es damit, daß viele ältere Patienten sterben, bevor sich Metastasen ausbilden. Auch fand er bei jugendlichen Patienten mehr histologische Karzinomzelltypen, die in erhöhtem Maße zur Metastasierung neigten und eine stärkere Wachstumstendenz zeigten. Weiterhin mag die Metastasierungsabnahme mit steigendem Alter ein Hinweis sein auf eine höhere Aggressivität der Tumoren bei jungen Patienten, was Viadana et al. (1973) am Beispiel des Mammakarzinoms in einer vergleichenden Studie zwischen jungen und alten Frauen bekräftigte.

Bei der Betrachtung der einzelnen Primärtumoren fand Pickren et al. (1982) keinen signifikanten Unterschied in der Lebermetastasierungshäufigkeit bei Männern und Frauen. Wie Tab. IX zeigt, konnte diese Aussage in der vorliegenden Untersuchung nicht gemacht werden, denn hier metastasierten einige Tumoren unterschiedlich häufig bei den Geschlechtern in die Leber. Am deutlichsten war dies beim Pankreaskarzinom, das bei Männern mit 65,5 % der Fälle weit häufiger in die Leber

Tab.IX: Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Geschlecht
in Abh. vom Primärtumor (Prozentangaben bezogen auf die Ge-
samtfallzahl eines Primärtumors, die bei dem jeweiligen Ge-
schlecht gefunden wurde)

Primärtumor	MÄNNER abs./ %	FRAUEN abs./ %	GESAMT abs./ %
Magen	36/18,1	12/14,8	48/17,1
Lunge	79/36,1	26/54,2	105/39,3
Colon,Sigma	23/27,4	31/44,9	54/35,3
Mamma	-	62/41,6	62/41,6
Ovar	-	43/29,4	43/29,4
Corpus uteri	-	36/28,4	36/28,4
Kopf,Hals	18/17,3	3/15,0	21/16,9
Pankreas	42/65,6	22/44,0	64/56,1
Cervix,Collum	-	21/20,6	21/20,6
Rektum	12/20,7	9/34,6	21/25,0
Niere	15/26,3	4/21,0	19/25,0
Prostata	13/17,1	-	13/17,1
Gallenblase,-wege	13/54,2	13/41,9	26/47,3
Schilddrüse	9/39,1	3/11,5	12/24,5
Sarkome	7/22,2	5/22,7	12/24,5
mal.Melanom	13/48,1	6/37,5	19/44,2
Harnblase	8/22,2	-	8/22,2
Hoden	7/46,7	-	7/46,7
Obrige	17/20,7	15/28,8	32/23,7
Gesamt	311/26,8	310/31,0	621/29,9

metastasierte als bei Frauen mit 44 % der Fälle. Ein deutlicher Unterschied bestand auch bei den Tumoren des Gallensystems mit 54,2 % bei Männern gegenüber 41,9 % bei Frauen. Beim weiblichen Geschlecht metastasierten dagegen die Tumoren von Lunge, von Colon und Sigma und vom Rektum in 15 % - 20 % häufiger in die Leber. Zwar war der Unterschied beim Schilddrüsenkarzinom mit 34,1 % (9 Fälle) bei Männern und 11,5 % (3 Fälle) bei Frauen am größten, doch bestanden hier zu kleine Fallzahlen, um signifikante Aussagen zu machen. Die übrigen Primärtumoren zeigten, mit Ausnahme der nur bei einem Geschlecht vorkommenden, vergleichbar hohe Werte. Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, ist aufgrund der Ergebnisse nicht ersichtlich. Es muß jedoch erwogen werden, daß sich die Werte bei größeren Fallzahlen angleichen würden.

Faßt man die Ergebnisse von Tab. VIII und IX zusammen, so scheint es bei den Geschlechtern keinen Unterschied in der Häufigkeit einer Lebermetastasierung zu geben. Betrachtet man die Primärtumoren jedoch einzeln, so zeigten sich in dieser Untersuchung teilweise unterschiedliche Metastasierungsraten für Männer und Frauen, die in der Literatur allerdings keine Bestätigung finden.

Das Alter dagegen hat einen klar erkennbaren Einfluß auf die Lebermetastasierung, indem die Häufigkeit mit steigendem Alter abnimmt.

5. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Metastasierungsstyp (Metastasenzahl) in Abh. vom Primärtumor (Tab. X)

Es erfolgte eine Aufgliederung nach dem Vorkommen einer solitären Metastase, von einzelnen, d. h. bis zu 5 Metastasen, von multiplen Metastasen und nach dem Befund einer Metastasenleber, die bei kaum erhaltenem Restparenchym völlig von Metastasen durchsetzt war.

Insgesamt fanden sich solitäre Metastasen bei 8 % der Fälle, einzelne Metastasen bei 16,5 %, multiple Metastasen bei 54,1 % und eine Metastasenleber bei 21,4 %.

Die Solitärmetastasierung war bei dieser Untersuchung daher der seltenste Obduktionsbefund. Pickren et al. (1982) gibt dazu bei 467 untersuchten Fällen einen ähnlich niedrigen Wert von 6 % an. Viele Primärtumoren metastasieren zwar frühzeitig in die Leber, dennoch beeinträchtigen Lebermetastasen nur selten die Funktion des Organs; zum Zeitpunkt des Todes ist deshalb oftmals die Metastasierung der Leber weit fortgeschritten, solitäre Metastasen sind selten. Dies wird bekräftigt durch die hohe Zahl von 54,1 % multipler Lebermetastasierungen in dem hier untersuchten Sektionsgut. Betrachtet man die Primärtumoren einzeln, so fällt auf, daß solitäre Metastasen besonders häufig bei Nierentumoren gefunden wurden (37 % der Lebermetastasierungen). Die bevorzugten Befallsorgane des Nierenkarzinoms sind Lunge, Knochen und das Gehirn. Die Patienten, die häufig an ihren Gehirn-

metastasen sterben, weisen bei der Sektion daher meist nur frühe Stadien der Lebermetastasierung auf. Dasselbe gilt mit Einschränkung für Malignome von Kopf und Hals, bei denen 19 % der befallenen Lebern eine solitäre Metastase zeigten.

Einzelne, bis zu 5 Lebermetastasen, waren bei Schilddrüsenkarzinomen mit 4 von 12 Fällen am häufigsten zu sehen. Dagegen war bei Malignomen des Gallensystems und der Harnblase dieser Metastasierungstyp in keinem Fall nachzuweisen.

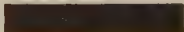
Nur Karzinome der Niere und von Kopf und Hals zeigten bei der Sektion genauso häufig multiple wie solitäre Metastasen der Leber. Ansonsten war bei allen anderen Primärtumoren die multiple Metastasierung der bei weitem häufigste Metastasierungstyp. Am anteilmäßig häufigsten mit 7 von 8 Fällen zeigte das Harnblasenkarzinom multiple Lebermetastasen, ein Fall war eine Metastasenleber. Dies kann ein Hinweis auf den hohen Malignitätsgrad der zumeist entdifferenzierten Harnblasenkarzinome Grad III sein.

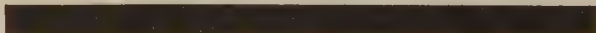
Der Befund einer Metastasenleber schließlich war bei Karzinomen von Kopf und Hals mit 7 von 21 Fällen am häufigsten. Häufig war die Metastasenleber mit rund 30 % der Fälle auch beim Dickdarm- und beim Mammakarzinom. Bei Schilddrüsenkarzinomen war dagegen kein Fall einer Metastasenleber zu beobachten. Sehr gering war der Anteil dieses Metastasierungstyps auch bei Cervix- und Collumkarzinomen mit nur einem von 21 Fällen mit Leberbeteiligung.

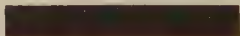
Tab.X: Aufteilung der Lebermetastasen nach Metastasierungstyp in Abh. vom Primärtumor

Primärtumor	solitär	einzelne	multipel	Metast. Leber	Fälle
Magen	5	7	27	9	48
Lunge	5	17	54	29	105
Colon,Sigma	6	9	22	17	54
Mamma	2	5	36	19	62
Ovar	2	10	25	6	43
Corpus uteri	-	7	24	5	36
Kopf,Hals	4	6	4	7	21
Pankreas	2	10	38	14	64
Cervix,Collum	2	5	13	1	21
Rektum	2	4	11	4	21
Niere	7	3	7	2	19
Prostata	-	2	8	3	13
Gallenblase, Gallenwege	3	-	18	5	26
Schilddrüse	1	4	7	-	12
mal.Melanom	2	4	8	5	19
Sarkome	3	3	5	1	11
Harnblase	-	-	7	1	8
Übrige	3	7	22	5	36
Gesamt	49	103	336	133	621

solitär  8,0 %

einzelne  16,5 %

multipel  54,1 %

Metastasen-
leber  21,4 %

Zusammenfassend scheint die multiple Lebermetastasierung die weit am häufigsten gefundene Befallsform zum Sektionszeitpunkt zu sein. Hierfür können mehrere Faktoren als Erklärung herangezogen werden:

- a) Lebermetastasen sind sehr selten die Todesursache bei Krebserkrankungen, die Leber weist daher zum Zeitpunkt des Todes eine meist weit fortgeschrittene Metastasierung auf.
- b) Je länger eine Krebserkrankung besteht, desto ausgeprägter wird die Lebermetastasierung sein. So zeigten die befallenen Lebern des Mammakarzinoms, das nach Gullino (1977) im Durchschnitt erst 3 Jahre nach Diagnosestellung unbehandelt zum Tode führt, in der vorliegenden Untersuchung in 58 % multiple Metastasen.
- c) Ein hoher Malignitätsgrad des Tumors hat im allgemeinen auch einen eher massiven Befall der Leber zur Folge. So gehören die entdifferenzierten Harnblasenkarzinome, bei denen in dieser Untersuchung fast alle befallenen Lebern multiple Metastasen zeigten, zu den malignen Tumoren mit der ungünstigsten Prognose (Alken et al., 1979).
- d) Die schon vorher beschriebenen anatomischen und hämodynamischen Gegebenheiten der Leber sind zum Teil Ursache für ihren häufigen metastasischen Befall. Dabei ist zu diskutieren, ob die überaus gute Durchblutung aller Teile dieses Organs nicht auch das multiple Angehen von Metastasen fördert, bzw. schnell die weitere Ausbreitung einer einzelnen Metastase innerhalb des Organs vorantreibt.

6. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach Größen-
durchmesser in Abh. vom Primärtumor (Tab. XI)

Bei 578 der 621 Fälle mit Lebermetastasierung war der durchschnittliche Größendurchmesser der Metastasen angegeben. Die Einteilung erfolgte nach Gruppen mit einem Durchmesser von 0 - 1 cm, von 1 - 5 cm und von über 5 cm, die in Abhängigkeit der Primärtumoren dargestellt wurden.

23 % der befallenen Lebern zeigten Tumoren mit bis zu 1 cm Durchmesser, 57,4 % Metastasen mit 1 - 5 cm und 16,9 % Metastasen mit über 5 cm Durchmesser.

Betrachtet man die Primärtumoren einzeln, so war der Anteil der bis zu 1 cm großen Metastasen bei den Nierenkarzinomen am größten mit 8 von 19 Fällen (42 %). Keine Lebermetastasen dieser Größenordnung waren dagegen bei den Harnblasenkarzinomen zu sehen.

Die 1 - 5 cm großen Metastasen waren bei allen Primärtumoren am häufigsten nachzuweisen, wobei das Pankreaskarzinom den höchsten Wert von 69 % der befallenen Lebern aufwies.

Metastasen mit über 5 cm Durchmesser waren insgesamt seltener zu beobachten, am häufigsten noch bei den Adenokarzinomen von Dickdarm, Rektum und Magen. Auch Harnblasenkarzinome setzten in drei von 8 Fällen Metastasen dieser Größenordnung.

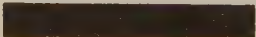
Zusammenfassend scheint der bevorzugte Größendurchmesser, unabhängig vom Primärtumor, 1 - 5 cm zu betragen.

Kleinere Metastasen werden vor allem beim Nierenkarzinom, größere bei den Adenokarzinomen des Magen-Darm-Traktes beobachtet.

Metastasengröße und auch Metastasierungstyp (Metastasenanzahl) sind teilweise abhängig vom Zeitpunkt, wann ein Tumor in die Leber zu metastasieren beginnt. Nach der Kaskaden-Theorie (Bross et al., 1976) setzt ein maligner Tumor zuerst in den nachgeschalteten Blutfilter (Lunge, Leber) eine oder wenige Metastasen. Diese primären Metastasen sind dann der Ausgangspunkt der späteren Generalisierung (sekundäre Metastasen der Peripherie). Der nachgeschaltete Blutfilter der Niere ist die Lunge, von hier metastasiert das Nierenkarzinom bevorzugt in Gehirn und Knochensystem. Die Leber wird von diesem Tumor daher relativ spät befallen, sie zeigt bei der Obduktion mit häufig solitären und kleinen Metastasen ein frühes Metastasierungsstadium. Andere Tumoren wie das Colonkarzinom streuen aufgrund der hämodynamischen Beziehungen sehr schnell in die Leber, die Metastasierung ist zum Zeitpunkt des Todes mit multiplen und großen Tochtergeschwülsten weit fortgeschritten.

Tab.XI: Aufteilung der Lebermetastasen nach Größendurch-
messer in Abh. vom Primärtumor

Primärtumor	bis 1cm	1 bis 5cm	über 5cm	Fälle
Magen	15	21	12	48
Lunge	19	64	16	99
Colon,Sigma	5	25	22	52
Mamma	12	34	11	57
Ovar	13	20	8	41
Corpus uteri	11	17	3	31
Kopf,Hals	5	9	4	18
Pankreas	10	40	8	58
Cervix,Collum	7	12	1	20
Rektum	1	11	7	19
Niere	8	10	1	19
Prostata	3	8	-	12
Gallenblase, Gallenwege	4	15	5	24
Schilddrüse	3	7	1	11
mal.Melanom	5	9	4	18
Sarkome	3	4	3	10
Harnblase	-	5	3	8
Öbrige	9	21	4	34
Gesamt	133	332	113	578
nicht angeführt				43

bis 1cm  23,0 %

1 bis 5cm  57,4 %

über 5cm  19,6 %

7. Aufteilung der Lebermetastasierungen nach histolog.
Zelltyp in Abh. vom Primärtumor (Tab. XII)

Der histologische Zelltyp der Metastasen wurde untersucht und den Primärtumoren zugeordnet. Die Einteilung erfolgte nach den histologischen Bezeichnungen Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, undifferenziertes Karzinom, kleinzelliges Karzinom und übrige Zelltypen. Unter "übrige" wurden zusammengefaßt: Sarkome, Teratokarzinome, Chorionepitheliome, Granulosa-Zell-Tumoren, Carcinoide und andere seltene histologische Tumortypen.

Da bei der Überzahl der Primärtumoren das Adenokarzinom den vorherrschenden Zelltyp darstellt, waren folgerichtig auch die Lebermetastasen in 58,6 % am häufigsten histologisch Adenokarzinome. Dahinter folgten undifferenzierte Karzinome mit 17,4 %, kleinzellige Karzinome waren in 9,6 % nachzuweisen. In 8,4 % ergab die histologische Untersuchung der Lebermetastasen ein Plattenepithelkarzinom, alle übrigen Zelltypen machten 6 % aus.

Die Verteilung der histologischen Zelltypen bei den Lebermetastasen könnte auch der Verteilung bei den Primärtumoren entsprechen, es sei denn, daß bestimmte Zelltypen eine erhöhte oder verminderte Neigung zur Lebermetastasierung zeigten. Die Untersuchung ergab hierzu, daß Plattenepithelkarzinome in 16,4 % in die Leber metastasierten, undifferenzierte Karzinome in 28,5 %, Adenokarzinome in 33,4 % und klein-

zellige Karzinome am häufigsten mit 51 %. Pickren et al. (1982) fand in seinem Sektionsgut folgende Werte: Plattenepithelkarzinome metastasierten in 17,4 % in die Leber, undifferenzierte Karzinome in 44,2 %, Adenokarzinome in 48 % und kleinzellige Karzinome in 64,9 %. Die Zahlen der vorliegenden Studie liegen zwar alle etwas tiefer als die von Pickren, entsprechen jedoch der von ihm angegebenen Reihenfolge.

Adenokarzinome waren fast ausschließlich die Lebermetastasen der im portalen Abflußbereich liegenden Tumoren: 94 % der Lebermetastasen bei Magenkarzinomen, 98 % bei Colon- und Sigmakarzinomen, 91 % bei Pankreaskarzinomen, 95 % bei Rektumkarzinomen und 88 % der Metastasen bei Tumoren des Gallensystems. Die übrigen Lebermetastasen dieser Tumoren waren histologisch meist undifferenzierte Karzinome, selten wurde bei Tumoren von Rektum und Gallensystem ein Plattenepithelkarzinom gefunden. Vorherrschend war das Adenokarzinom auch bei den Lebermetastasen der Tumoren von Mamma, Ovar, Corpus uteri, Niere, Prostata und Schilddrüse.

Plattenepithelkarzinome waren vor allem bei Metastasen von Cervix- und Collumkarzinomen (86 %) und von Kopf- und Halstumoren (52 %) nachzuweisen. Bei den Lebermetastasen der Lungenkarzinome betrug der Anteil 13 %. Bei den Primärtumoren der Lunge dagegen wird der Anteil der Plattenepithelkarzinome in der Literatur mit 35 % - 40 % angegeben (Seifert, 1975). Dies bekräftigt die schon erwähnte Aussage, daß Plattenepithelkarzinome eine gegenüber anderen Tumorzelltypen verminderte

Tab.XII: Aufteilung der Lebermetastasen nach histologischem Zelltyp in Abh. vom Primärtumor

Primärtumor	Adeno	Platten- epithel	undiff.	klein- zellig	übrige	Fälle
Magen	45	-	3	-	-	48
Lunge	24	14	14	51	2	105
Colon,Sigma	53	-	-	1	-	54
Mamma	39	-	21	1	1	62
Ovar	35	-	5	-	3	43
Corpus uteri	24	-	6	1	5	36
Kopf,Hals	3	11	7	-	-	21
Pankreas	58	-	6	-	-	64
Cervix,Collum	2	18	1	-	-	21
Rektum	20	1	-	-	-	21
Niere	13	-	6	-	-	19
Prostata	9	-	1	2	1	13
Gallenblase, Gallenwege	23	2	1	-	-	26
Schilddrüse	7	-	4	1	-	12
mal,Melanom	-	-	19	-	-	19
Harnblase	-	-	8	-	-	8
Übrige	9	6	6	3	25	49
Gesamt	364	52	108	60	37	621

Adeno-Ca



58,6 %

Platten-
epithel

8,4 %

undiff.

17,4 %

klein-
zellig

9,6 %

übrige

6,0 %

Neigung zur Lebermetastasierung zeigen.

Zu den histologisch undifferenzierten Karzinomen wurden alle Lebermetastasen der malignen Melanome und der Harnblasentumoren gerechnet. Häufig war dieser Zelltyp auch bei Mammakarzinomen (34 % der Lebermetastasen), meist szirrhöse und medulläre Tumoren, bei Tumoren von Kopf, Hals und Schilddrüse (je 33 % der Lebermetastasen), und bei Nierenkarzinomen (32 % der Lebermetastasen). Keine undifferenzierten Karzinome sah man bei den Metastasen von Dickdarm- und Rektumtumoren.

Kleinzellige Karzinome waren fast ausschließlich bei den von Lungenkarzinomen befallenen Lebern zu beobachten.

Zusammenfassend sind bei Lebermetastasen am weitaus häufigsten histologisch Adenokarzinome nachzuweisen, vornehmlich aufgrund der Häufigkeit der Adenokarzinome bei den im Pfortadergebiet liegenden Tumoren. Die einzelnen histologischen Tumortypen zeigen Unterschiede in der Neigung, die Leber zu befallen. So haben bei der Sektion über die Hälfte aller kleinzelligen Karzinome in die Leber metastasiert, Plattenepithelkarzinome dagegen in nur 15 % - 20 % der Fälle.

Unter Vorbehalten könnte man aufgrund dieser Tabelle durch histologische Untersuchung einer Lebermetastase bei unbekanntem Primärtumor Rückschlüsse auf dessen Lokalisation ziehen: Am deutlichsten zeigt sich dies beim kleinzelligen Karzinom, das in 85 % der Fälle aus der

Lunge stammte. Bei der Diagnose Plattenepithelkarzinom würde man bei Frauen zuerst nach einem Tumor von Cervix oder Collum suchen, bei Männern nach einem Karzinom im Larynx-Pharynx-Bereich oder nach einem Lungentumor. Ist die Metastase ein undifferenziertes Karzinom, kommt in erster Linie ein Mammakarzinom oder ein malignes Melanom in Betracht. Adenokarzinome schließlich können viele Primärlokalisationen aufweisen, in über die Hälfte der Fälle ist jedoch der Primärtumor im Portalbereich zu finden, in knapp 30 % sind gynäkologische Tumoren die Ursache.

8. Leberdurchschnittsgewichte bei Metastasierung

(Tab. XIIIa - c)

a) Alter und Geschlecht

Für Tab. XIIIa wurden die Leberdurchschnittsgewichte bei Metastasierung in Abh. von Geschlecht und Alter errechnet. Diese wurden in Vergleich gesetzt zu Leberdurchschnittsgewichten bei Patienten, die weder an einem Malignom noch an einer Leberschädigung erkrankt waren.

Bei Männern aller Altersstufen wog die mit Metastasen besetzte Leber im Durchschnitt 700 g mehr als die nicht pathologisch veränderte Leber. Insgesamt betrug das Leberdurchschnittsgewicht bei Metastasierung bei Männern 2.450 g gegenüber einem Normaldurchschnittsgewicht von 1.760 g. Bei Frauen unter 60 Jahren lag das Gewicht bei Metastasierung durchschnittlich mit 2.150 g 500 g höher als das Normalgewicht von 1.650 g. Frauen über oder gleich 60 Jahre zeigten hier einen geringeren Unterschied von 300 g mit 1.640 g bei Metastasierung gegenüber 1.390 g ohne Leberschädigung.

Männer und Frauen zusammengekommen betrug das Leberdurchschnittsgewicht bei Metastasierung 2.175 g gegenüber einem Normaldurchschnittsgewicht von 1.640 g.

b) Metastasenzahl

Tab. XIIIB zeigt die durchschnittlichen Lebergewichte bei den einzelnen Metastasierungstypen: Je mehr die Leber von Metastasen befallen war, desto höher wurde ihr Gewicht. Im Durchschnitt betrug es bei einer Solitärmetastasierung 1.760 g, bei einzelnen Metastasen 1.830 g und bei multipler Metastasierung 1.930 g. Diese Werte zeigen untereinander relativ geringe Unterschiede, während sich das Durchschnittsgewicht der Metastasenleber mit 3.310 g deutlich von diesen abhebt. Hier ist kaum noch Leberparenchym erhalten, das Gewicht wird fast ausschließlich von den strukturell soliden Metastasen bestimmt.

c) Primärtumor

In Tab. XIIIC wurden die Durchschnittsgewichte bei Metastasierung für die einzelnen Primärtumoren errechnet und nach Geschlechtern aufgeteilt.

Das höchste Einzelgewicht überhaupt erreichte mit 8.400 g die Metastasenleber eines Mannes über 60 Jahren mit einem Rektumkarzinom. Das niedrigste Einzelgewicht fand sich mit 800 g bei einer jungen Frau mit einer solitären Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms.

Das höchste Durchschnittsgewicht bei Metastasierung war, abgesehen von den unter "übrige" zusammengefaßten Tumoren, beim Rektumkarzinom mit 2.600 g nachzuweisen.

Das niedrigste Gewicht mit durchschnittlich 1.390 g besaßen

Tab.XIIIIa: Leberdurchschnittsgewichte bei Metastasierung
in Abh. vom Alter und Geschlecht im Verhältnis zu Normal-
Leberdurchschnittsgewichten

Geschlecht/ Alter	Durchschnittsgew. bei Metastasierung	Fälle	Normaldurch- schnittsgew.	Fälle
Männer <60	2680g	119	1940g	50
Männer ≥60	2280g	155	1580g	50
Frauen <60	2150g	116	1650g	50
Frauen ≥60	1690g	134	1390g	50
Männer gesamt	2450g	274	1760g	100
Frauen gesamt	1900g	250	1520g	100

Tab.XIIIIb: Leberdurchschnittsgewichte bei den
einzelnen Metastasierungstypen

solitäre Metastase:	1760g	Fallzahl:	41
einzelne Metastasen:	1830g	Fallzahl:	80
multiple Metastasen:	1930g	Fallzahl:	293
Metastasen- leber:	3310g	Fallzahl:	110

Tab.XIIIC: Leberdurchschnittsgewichte in Abh. vom
Geschlecht und vom Primärtumor

Primärtumor	Männer	Fälle	Frauen	Fälle	Gesamt	Fälle
Magen	2620g	34	1790g	5	2540g	39
Lunge	2380g	63	1760g	21	2230g	84
Colon,Sigma	2490g	18	2520g	27	2510g	45
Mamma	-	-	1780g	56	1780g	56
Ovar	-	-	1900g	40	1900g	40
Corpus uteri	-	-	1970g	33	1970g	33
Kopf,Hals	2540g	16	1570g	1	2480g	17
Pankreas	2310g	33	1730g	19	2100g	52
Cervix,Collum	-	-	1650g	16	1650g	16
Rektum	2580g	10	2630g	9	2600g	19
Niere	2240g	14	2200g	2	2230g	16
Prostata	2470g	11	-	-	2470g	11
Gallenblase, Gallenwege	2060g	11	2140g	12	2100g	23
Schilddrüse	1720g	8	1080g	3	1540g	11
mal.Melanom	2380g	11	1700g	4	2240g	15
Harnblase	2340g	7	-	-	2340g	7
Hoden	1700g	6	-	-	1700g	6
Vagina,Vulva	-	-	1390g	4	1390g	4
Obrige	2810g	17	2720g	7	2790g	24

die Lebern von Vagina- und Vulvakarzinomen trotz meist multipler Metastasen, allerdings bei geringer Fallzahl.

Bei Männern wog die befallene Leber am meisten beim Magenkarzinom mit durchschnittlich 2.620 g, gefolgt von 2.580 g beim Rektumkarzinom. Am wenigsten wogen die metastatisch veränderten Lebern bei Hodenkarzinomen mit 1.700 g, wobei dieser Wert noch unter dem des Normalgewichtes bei Männern liegt. Vergleichbar niedrig war auch der Wert bei Schilddrüsenkarzinomen mit 1.720 g.

Bei Frauen fand man die schwersten Lebern bei Rektumkarzinomen mit durchschnittlich 2.630 g und bei Dickdarmtumoren mit 2.520 g. Am leichtesten waren die von einem Schilddrüsenkarzinom befallenen Lebern mit 1.080 g; hier kann allerdings keine zuverlässige Aussage aufgrund der geringen Fallzahl gemacht werden. Bemerkenswert war darüber hinaus, daß bei Rektumkarzinomen und bei Tumoren des Gallensystems die befallenen Lebern bei Frauen durchschnittlich schwerer waren als bei Männern.

d) Zusammenfassung

Man kann feststellen, daß das Lebergewicht durch Metastasenbefall aufgrund deren soliden Struktur erhöht wird, bei Männern, so scheint es, in stärkerem Maße als bei Frauen. Mit der Anzahl der Metastasen steigt auch das Gewicht der Leber. Die Durchschnittsgewichte bei Metastasierung sind bei Frauen und im Alter niedriger, was auch den Unterschieden bei Normaldurchschnittsgewichten entspricht.

Die höchsten Gewichte erreichten sowohl bei Männern wie bei Frauen Lebern, die von Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes (Magen, Colon, Rektum) befallen waren. Schon Jasnogrodsky (1907) beobachtete bei seinem Sektionsgut eine Gewichtszunahme der Leber bei Metastasierung. Willis (1973) betont, daß in keinem anderen Organ Metastasen derart enorme Größendimensionen erreichen können wie in der Leber. Er zitiert die in der Literatur beschriebenen höchsten Lebergewichte, wobei der Fall von Christian im Jahre 1903 (Literaturangabe bei Willis, 1973) mit 15.110 g, einer Leber bei Rektumkarzinom, an der Spitze steht.

9. Häufigkeit des Auftretens einer Lebermetastasierung
bei gleichzeitig bestehender Zirrhose (Tab. XIVA und b)

Tab. XIVA behandelt die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von Lebermetastasierung und Leberzirrhose bei Krebspatienten zum Zeitpunkt des Todes. Tab. XIVb zeigt eine Aufschlüsselung nach Primärtumoren mit bestehender Zirrhose, wobei die Fälle mit Lebermetastasierung im Vergleich zu den Fällen ohne Lebermetastasierung angeführt werden.

Bei der vorliegenden Untersuchung fand sich eine über dreimal so hohe Anzahl von Zirrhosefällen bei Krebspatienten ohne Lebermetastasierung (113 Fälle; 7,8 %) als bei solchen mit Lebermetastasierung (14 Fälle; 2,3 %). Hierbei handelte es sich um 10 Männer und 4 Frauen, wobei beim Colon- und Sigma-karzinom mit 3 Fällen das Zusammentreffen von Zirrhose und Metastasierung am häufigsten gesehen wurde. Es scheint also, daß Malignome bei Zirrhotikern weitaus weniger häufig in die Leber metastasieren als bei Nichtzirrhotikern.

Obwohl Fisher et al. (1960) in Tierexperimenten eine dreimal höhere Metastasierungsrate bei Zirrhose beschrieb, die er auf einen von den regenerierenden Parenchymknoten produzierten Wachstumsfaktor zurückführte, sprechen alle bisher bei Menschen gemachten Beobachtungen dagegen.

Lisa et al. (1942) fand das bis dahin in der Literatur beschriebene seltene Vorkommen von Leberzirrhose mit Metastasenbefall in seinem Sektionsgut bestätigt und führt als Ursache

das eher seltene Zusammentreffen einer Krebserkrankung mit einer Leberzirrhose an. Wallach et al. (1953) gibt dazu an, daß bei gleichzeitigem Auftreten dieser beiden Erkrankungen die Überlebenszeit des Patienten so verkürzt wäre, daß sich Metastasen möglicherweise gar nicht mehr entwickeln könnten. Er bezeichnet die zirrhotische Leber darüber hinaus als ungünstigen Nährboden für ein Metastasenwachstum aufgrund veränderter Blut- und Lymphzirkularisation und anderer metabolisch-enzymatischer Verschiebungen, die noch einer genaueren Untersuchung bedürften. Lieber (1957) fand bei Leberzirrhotikern mit einem Malignom in nur 4,5 % der Fälle eine Metastasierung der Leber. Als Hauptursache führt er die veränderten hämodynamischen Verhältnisse bei Zirrhose an, die über einen reduzierten Blutfluß auch eine verminderte Einschwemmung von Tumorzellemboli zur Folge habe. Darüber hinaus gibt der Autor an, daß der Erkrankungsgipfel für Leberzirrhose bei 50 - 60 Jahren, für Krebserkrankungen dagegen bei 60 - 70 Jahren lag. Ein Großteil der Patienten mit Leberzirrhose wird aufgrund der Schwere dieses Leidens die Krebserkrankung, die im Durchschnitt 10 Jahre später eintritt, nicht mehr erleben. Bolck et al. (1978) beschreibt eine offensichtliche Beeinträchtigung der Metastasierungshäufigkeit durch die aufgrund des reduzierten Leberstrombettes entstandenen portocavalen Kollateralen und Anastomososen. Die Leber wird zunächst umgangen, kann aber dann über die Lunge und A. hepatica erreicht werden.

Tab.XIVa: Häufigkeit des Auftretens einer Lebermetastase bei gleichzeitig bestehender Zirrhose

	Zirrhose	keine Zirrhose	Fälle
Tumoren mit Lebermetastasen	14/2,3%	607/97,7%	621/100,0%
Tumoren ohne Lebermetastasen	113/7,8%	1345/92,2%	1458/100,0%
Gesamt	127/6,1%	1952/93,9%	2079/100,0%

Tab.XIVb: Aufteilung der Primärtumoren mit gleichzeitig bestehender Zirrhose nach Fällen mit Lebermetastasen und Fällen ohne Lebermetastasen

Primärtumor + Zirrhose	Fälle mit Lebermetastasen	Fälle ohne Lebermetastasen	Fälle ges.
Magen	1	9	10
Lunge	2	6	8
Colon,Sigma	3	4	7
Mamma	-	1	1
Ovar	-	2	2
Corpus uteri	-	1	1
Kopf,Hals	1	10	11
Pankreas	1	2	3
Cervix,Collum	-	2	2
Rektum	1	2	3
Leber	-	63	63
Niere	-	3	3
Prostata	1	2	3
Gallenblase, Gallenwege	1	3	4
Schilddrüse	1	-	1
Sarkome	1	-	1
Ösophagus	-	1	1
Vagina,Vulva	-	1	1
Mesotheliom	-	1	1
unbekannt	1	-	1
Gesamt	113	14	127

10. Häufigkeiten und Ausmaß der Leberbeteiligung bei malignen Systemerkrankungen (Tab. XV)

Tab. XV beschäftigt sich mit der Leberbeteiligung bei malignen Systemerkrankungen, wobei unterschieden wird zwischen knotiger und diffuser Infiltration des Leberparenchyms.

Insgesamt war bei dieser Untersuchung die Leber in 61,3 % aller Fälle befallen, wobei eine diffuse Befallsform in 47,6 % und eine knotige Befallsform in 13,7 % nachgewiesen wurde.

Bei Non-Hodkin-Lymphomen fand sich eine Leberbeteiligung in 62 % der Fälle mit bevorzugt diffuser Infiltration. Im Vergleich dazu fand Gilbert et al. (1976) in seinem Sektionsgut eine Leberbeteiligung von 51 %.

Hodkin-Lymphome hatten die Leber zu 50 % befallen, zumeist in Form knotiger Infiltration. Die Literatur gibt hier etwas höhere Zahlen von 60 % (Gilbert et al., 1976, Pickren et al., 1982) und 66 % (Lennert, 1975).

Leukosen, worunter myeloische Leukämien, Monozytenleukosen und myeloproliferative Syndrome zusammengefaßt wurden, hatten die Leber in 76 % der Fälle infiltriert, zum größten Teil in diffuser Form (71 %).

Plasmozytome und maligne Histiozytosen zeigten den niedrigsten Wert einer Leberbeteiligung mit 35 %.

Maligne Systemerkrankungen zeigen also unterschiedliche Häufig-

keiten und Formen der Leberbeteiligung. Der Leberbefall ist auch mit unterschiedlichen Lokalisationen der malignen Zellen im Parenchym verbunden: Lymphome bevorzugen geschwulstartige Infiltrationen der Portalfelder, während Leukosen zumeist diffus das gesamte Leberläppchen infiltrieren.

Tab.XV: Häufigkeiten und Ausmaß der Leberbeteiligung
bei malignen Systemerkrankungen

System- erkrankung	knotige Infiltr.	diffuse Infiltr.	keine Leber- beteiligung	Fälle
Non-Hodgkin Lymphome	24/12,6%	95/49,7%	72/37,7%	191/100%
Hodgkin Lymphome	24/42,6%	4/7,1%	28/50,0%	56/100%
Plasmozytome	3/7,5%	11/27,5%	26/65,0%	40/100%
Leukosen	6/4,8%	89/71,2%	30/24,0%	125/100%
maligne Histiozytose	1/8,3%	3/25,0%	8/66,7%	12/100%
Gesamt	58/13,7%	202/47,6%	164/38,7%	424/100%

III. BEITRAG ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DER LEBERMETASTASIERUNG

In der Literatur finden sich wiederholt Arbeiten, die sich in experimentellen Tierversuchen und Untersuchungen an menschlichen Leichenlebern mit der Entwicklung von Lebermetastasen beschäftigen. Ergänzend zu den aufgezeigten statistischen Daten ist es daher sinnvoll, in einer kritischen Übersicht der Ergebnisse verschiedener Autoren auf die Pathophysiologie der Lebermetastasierung einzugehen. Im wesentlichen kann man die Lebermetastasierung in drei Teilschritte aufteilen, die im folgenden behandelt werden:

- A) Einschwemmung von Tumorzellen in die Leber und Verteilungsmuster der Zellen innerhalb des Parenchyms
- B) Haftung und Implantation der Tumorzellen
- C) Metastasenwachstum und ihre Vaskularisation

A) Einschwemmung von Tumorzellen in die Leber und Verteilungsmuster der Zellen innerhalb des Parenchyms

Die unterschiedliche Blutverteilung innerhalb der Leber über A. hepatica und V. portae läßt den Schluß zu, daß auch Tumorzellen, über beide Gefäßsysteme eingeschwemmt, eine unterschiedliche Verteilung innerhalb der Leberläppcheneinheit, dem "Azinus", aufweisen. Das "Azinus" wird dabei entsprechend den sogenannten Rappaport'schen Zonen (Rappaport, 1963) in eine periportale, eine mittlere und eine perivenöse Zone um die Zentralvene eingeteilt.

Bassermann (1981) beschreibt hierzu ein Experiment, in dem Versuchstiere, unmittelbar nach Injektion von lebenden Tumorzellen des Walker-256-Carcinosarkoms, getötet und die vorhandenen Zellen in den Leberläppchen gezählt wurden. Bei den über die A. hepatica eingeschwemmten Tumorzellen konnte man hier eine konstante zahlenmäßige Abnahme vom Portalfeld zur Zentralvene feststellen. Die über die V. portae eingeschwemmten Zellen befanden sich zum größten Teil in den periportal Sinusoiden, seltener in den mittleren und perivenösen Zonen. Die Zentralvene konnte in vereinzelten Fällen von über beide Gefäßsysteme eingeschwemmte Zellen erreicht werden; ein Zeichen dafür, daß das Kapillarnetz der Leber von Tumorzellen durchwandert werden kann, was auch Zeidmann et al. (1956) nach intraportaler Tumorzellinjektion nachweisen konnte. Entspricht nun das Verteilungsmuster der initiierten Tumorzellen auch den Entstehungsorten von Mikrometastasen, so

entwickeln sich Metastasen aus dem portalen Abflußgebiet eher im interlobulären und periportalen Bereich, während Metastasen aus dem großen Kreislauf nicht nur in periportal, sondern auch in mittleren und perivenösen azinären Abschnitten entstehen können.

Daß die Injektion von Tumorzellen in die zuführenden Lebergefäße bei weitem nicht immer eine Metastasierung zur Folge hat, konnten verschiedene Autoren in experimentellen Untersuchungen nachweisen (Koike et al., 1963; Fisher et al., 1969; Bassermann, 1981). Für das weitere Schicksal der in die Leber eingeschwemmten Tumorzellen gibt es daher vier Möglichkeiten:

- a) Die meisten Zellen gehen zugrunde aufgrund mangelnder Lebensfähigkeit oder Zerstörung mit anschließender Phagozytose. Dafür sprechen die Leukozytenanhäufungen und die Sternzellproliferation in den untersuchten Lebern der Versuchstiere (Bassermann, 1981).
- b) Durch Fisher et al. (1959) wurde der Begriff der "dormant cells" geprägt. Er kennzeichnet eine reversibel wachstumsaktive Überlebensform einer Anzahl von Zellen, die jedoch jederzeit durch entsprechende Auslöser wie z. B. ein chirurgischer Eingriff an der Leber, in eine aktive, ein malignes Wachstum zeigende Form übergehen kann.
- c) Die Passage durch das Kapillarbett der Leber und die Einschleusung in nachgeschaltete Organe wurde von mehreren Autoren beschrieben (Jonasson, 1960; Koike et al., 1963;

Zeidman et al., 1956, 1961). Dabei zeigen unterschiedliche Tumorarten auch unterschiedliche Passagehäufigkeiten, was Zeidman et al. (1961) auf unterschiedliche Zellgröße und -verformbarkeit zurückführt.

- d) Haftung, Implantation und Entwicklung von Mikrometastasen, was im folgenden Abschnitt behandelt wird.

Haftung und Implantation der Tumorzellen

Voraussetzung für die Tumorzellinvasion in das Leberparenchym ist die Fixation der Zellen an den Sinusoidwänden. Hierbei sind Faktoren von Bedeutung wie die jeweilige Fähigkeit zur Interaktion mit Kupffer'schen Sternzellen und Thrombozyten, die Größe der einzelnen Tumorzellen und ihre thromboplastische Aktivität, sowie die Anzahl der Zellen in einem Tumorzellenembolus (Gasic, 1976; Saccomano, 1978; Warren, 1982).

Heute weiß man, daß Tumoren bestimmte Zellpopulationen besitzen, die aufgrund einer spezifischen Fähigkeit zur Oberflächenadhäsion und einer damit verbundenen hohen thromboplastischen Aktivität eine erhöhte Neigung zur Metastasierung zeigen (Koike, 1964; Koijama et al., 1964). Dies bestätigen auch die Untersuchungen von Fidler et al. (1978) sowie Nicolson (1978), die experimentell innerhalb von Primärtumoren spezifische Metastasierungseigenschaften zeigende Subpopulationen isolieren konnten.

Wahrscheinlich ist nur bei einem Teil der malignen Tumoren die Fähigkeit zur Koagulation eine Voraussetzung für die Haftung in den Sinusoiden. Dingemans et al. (1982) fanden bei verschiedenen Tumortypen, daß die Tumorzelloberflächen mit Ausnahme weniger direkter Kontaktpunkte durch einen klar erkennbaren Zwischenraum vom Sinusendothel getrennt waren. Entgegen den Vorstellungen anderer Autoren

(Warren et al., 1972; Weiss, 1975; Gastpar, 1970) konnten Fibrin oder Thrombozyten nicht als zellverbindende Elemente erkannt werden. Weitere Schritte der Tumorzellinvasion beschreiben Dingemans et al. (1982) wie folgt: Sofort nach ihrer Haftung begannen die Tumorzellen das Endothel zu durchwandern. Das Endothel wurde, unabhängig von der Lage der Tumorfortsätze oder der Endothelzellgrenzen, an mehreren Stellen durchlässig und zerfiel in kleinere, isolierte Teilstücke, ohne jedoch Zeichen eines Zelluntergangs zu zeigen. Da die Tumorzellen bei der Durchwanderung keine Bevorzugung bestimmter Lokalisationspunkte wie die vorbestehenden Endothelöffnungen zeigten, folgern die Autoren, daß die Existenz der unregelmäßig verteilten porenartigen Öffnungen keine Ursache für die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Tumorzellen darstellt. Als nächster Schritt erfolgte eine Erweiterung der entstandenen Endothellücken, so daß sich die Tumorzellen mittels Volumenverschiebung nach und nach außerhalb der Sinusoide verlagerten. Währenddessen sich das Endothel wieder regenerierte, begannen die Tumorzellen nun, die Hepatozyten zu komprimieren und verformen.

Diese hier beschriebene Tumorzellinvasion ins Leberparenchym ist, wie Dingemans et al. (1982) beobachteten, für unterschiedliche Tumorarten identisch. Andere Autoren bestätigen diese Ergebnisse (Sarkar, 1972; Fasske et al., 1975; Chew et al., 1976; Carr et al., 1976; Cambbell, 1977; Kawaguchi et al., 1979). Dagegen ist die weitere Metastasenentwicklung, Knotenbildung oder diffuse Verteilung im Parenchym und Gefäß-

und Gefäßnetz, zum großen Teil von der Tumorart abhängig.

Eine bösartige Geschwulst streut täglich mehrere Millionen Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße, wovon höchstens ein Prozent in Kapillaren haften bleibt (Weiss, 1977; Fidler et al., 1977). Die Metastasenbildung ist daher ein eher seltener, von vielen Faktoren abhängiger Prozeß, was Weiss (1977) mit dem Begriff "metastatic inefficiency" bezeichnete. Hier sollen nun noch einige dieser Faktoren angeführt werden, die die Metastasenbildung fördern oder vermindern. So steigt die Metastasierungsrate mit der Anzahl der eingeschwemmten Tumorzellen (Koike et al., 1963; Schairer, 1940; Schmähl et al., 1955; Zeidman, 1956). Auch bei einer kleineren Anzahl von Zellen wird die Metastasierung durch eine Traumatisierung der Leber in fast 100 % ausgelöst (Fisher et al., 1959). Fisher et al. (1961) fand darüber hinaus eine erhöhte Metastasierungsrate bei Hyperämie der Leber durch Konstriktion der V. cava. Fördernd in diesem Sinne wirken auch exogene Faktoren wie Kortison, Bestrahlung, Thorotrast oder Tetrachlorkohlenstoff, vermutlich aufgrund von Interaktionen mit tumorinhibierenden Faktoren (Koike et al., 1963). Vermindert dagegen wird die Metastasierungsrate durch einen von Schmähl et al. (1967) postulierten organspezifischen Abwehrmechanismus gegenüber bestimmten Tumorzellarten, wobei dieser, eine Funktion des RES, in Experimenten noch durch entsprechende Stimulation zu steigern ist (Kiriguta et al., 1973). Metastasierungshemmend wirkt auch die Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit, was im klinischen Bereich schon zu Konsequenzen in der Behandlung von Krebspatienten mit fibrinolytischen Substanzen geführt hat (Thornes, 1974; Michaels, 1974; Elias et al., 1975).

c) Metastasenwachstum und ihre Vaskularisation

1. Endothelproliferation und Erscheinungsbild
der Tumorgefäße

Haben sich, nach Haftung und Implantation, aus Tumorzellen Mikrometastasen entwickelt, so muß, damit ein weiteres Tumorwachstum gewährleistet ist, zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Gefäßproliferation in Gang gesetzt werden.

Tierexperimentell konnte eine Abhängigkeit der Endothelproliferation von der Metastasengröße und der Lokalisation im Metastasenbereich nachgewiesen werden (Bassermann, 1981). Dabei zeigte sich, daß Metastasen schon ab einem Durchmesser von 100 µm eine verstärkte sinusoidale Proliferation aufwiesen. Bis zu einem Durchmesser von 1 mm ließen die Lebermetastasen dann eine stetig gesteigerte Proliferation der einverleibten Sinusendothelien mit Schwerpunkt im Zentrum, weniger im Randbereich, erkennen. Bei weiterem Größenwachstum verschob sich die Proliferations-tendenz vom Tumorzentrum in die Peripherie, was auf die weitaus höhere Teilungsgeschwindigkeit der Tumorzellen zurückzuführen ist.

Untersuchungen an menschlichen Lebermetastasen zeigten darüber hinaus die Abhängigkeit der Endothelproliferation von der Wachstumsgeschwindigkeit und dem histologischen

Differenzierungsgrad des Tumors (Bassermann, 1981). Schnellproliferierende, schlecht oder gar nicht differenzierte Tumoren mit vorwiegend verdrängendem Wachstum waren sehr frühzeitig auf die Entwicklung eines eigenen Gefäßsystems angewiesen, da sie in weit geringerem Maße als gut differenzierte Tumoren die Neigung zeigten, prä-existente Sinusoide einzuverleiben. Hierbei ist möglicherweise der Einfluß des "Tumorangiogenese-Faktors (TAF)" zu diskutieren, den Folkman et al. (1971) isolierten und für die Tumorgefäßproliferation aus präexistenten Kapillaren verantwortlich machten.

Bassermann (1981) beschreibt darüber hinaus bei der Charakterisierung der in menschlichen Metastasen gefundenen Tumorgefäße eine ausgeprägte morphologische Vielfalt der beobachteten Gefäßtypen. Es fand sich hier ein um so vermehrtes Auftreten von "unreifen" Gefäßformen, je geringer die Lebermetastasen histologisch differenziert waren. Daraus kann man schließen, daß es sich bei den gefundenen Gefäßtypen eher um unterschiedliche Ausreifungsgrade einer Gefäßart handelt als um Gefäße unterschiedlicher Funktion.

2. Blutversorgung der Lebermetastasen

Bis zu einer Größenordnung, die bei 0,1 mm im Durchmesser liegt, können Mikrometastasen der Leber von den umliegenden Parenchymgefäßen mittels Diffusion ernährt werden (Bassermann, 1981). Ansonsten werden Lebermetastasen überwiegend bis ausschließlich arteriell über die A. hepatica

versorgt, was von mehreren Autoren, zumeist in experimentellen Untersuchungen, nachgewiesen wurde (Wright, 1937; Breedis et al., 1954; Ackermann, 1974; Bassermann, 1981).

Die Ursache dieser bevorzugt arteriellen Versorgung der Lebermetastasen ist in der erhöhten Anfälligkeit der Portalvenen gegenüber einem Tumorzelleinbruch zu sehen, was die Beobachtung der regelmäßig partiell oder vollständig thrombosierten Venen in untersuchten Metastasen bestätigt. Aufgrund ihres stabileren Wandaufbaus können die Arterien einem partiellen oder vollständigen Lumenverschluß durch Tumorzellinvasion eher widerstehen (Willis, 1930; Breedis et al., 1954; Ackermann, 1974). Trotzdem ist eine Versorgung zumindest kleiner Tumoren über die V. portae möglich, wie verschiedene Autoren beobachteten (Blanchard et al., 1965; Nilsson et al., 1967; Ackermann, 1974).

3. Wachstumsformen und Vaskularisationsdichte

Mit zunehmender Größe zeigen Lebermetastasen je nach histologischem Differenzierungsgrad ein unterschiedliches Wachstumsverhalten, das als vorwiegend verdrängend, vorwiegend infiltrierend oder als diffus infiltrierend bezeichnet werden kann. Aufgrund der von Bassermann (1981) beschriebenen Untersuchungen ergab sich, daß es sich bei vorwiegend verdrängend oder diffus infiltrierend wachsenden Tumoren um Metastasen von gering differenzierten Tumoren

handelte; vorwiegend infiltrierend wachsende Metastasen dagegen fand man bei sämtlichen Tumorarten, wobei hier gut differenzierte Adenokarzinome überwogen.

Darüber hinaus besteht eine Abhängigkeit der Vaskularisationsdichte vom histologischen Differenzierungsgrad. Schon Lewis (1927) konnte in experimentellen Studien mit Impftumoren nachweisen, daß nicht die Anzahl der Blutgefäße das Wachstum des Tumors bestimmt, sondern der Tumor das Gefäßwachstum. Suzuki (1972) nahm eine Einteilung der Lebermalignome in Vaskularisationstypen vor, die eine deutliche Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad aufweisen. Bassermann (1981) gibt an, daß gut differenzierte Metastasen im Verhältnis zum umgebenden Leberparenchym stärker oder zumindest gleich gut vaskularisiert und mit einer deutlichen Vermehrung des gefäßführenden Stromas korreliert sind; schlecht oder nicht differenzierte Malignome sind dagegen meist auch schlecht vaskularisiert.

4. Venöser Abfluß

Untersuchungen zeigten, daß das venöse Blut der Lebermetastasen nur sehr vereinzelt über hepatische Venen abtransportiert wird, die aufgrund ihres Wandaufbaus einer Tumorzellinvasion nur kurze Zeit widerstehen können. Vielmehr erfolgt der Abfluß zum größten Teil über Gefäße aus dem Einflußgebiet der V. portae (Breedis et al., 1954;

Wright, 1937; Bassermann, 1981). Ihnen bietet, im Gegensatz zu hepatischen Venen, daß Portalfeld mit seinem fibrösen Maschenwerk noch einen gewissen Schutz gegenüber einer Tumordinfiltration. Ein weiterer Teil des venösen Blutes wird vermutlich direkt über die Sinusoide der Tumorpheripherie drainiert.

5. Ausbildung zentraler Nekrosen

Es besteht eine graduelle Abhängigkeit der Nekrosenbildung von histologischem Differenzierungsgrad und Metastasengröße, indem zentrale Nekrosen um so eher ausgebildet werden, je größer der Tumor und je undifferenzierter sein histologischer Aspekt ist (Bassermann, 1981). Die Nekrosenbildung kann auf die gegenüber den Endothelien erhöhte Proliferationsgeschwindigkeit der Tumorzellen zurückgeführt werden, was zu einer Kompression der Gefäße mit Verlangsamung des Blutstroms und anschließender Thrombosierung führt. Tannock (1970) konnte dies mit Hilfe markierter Erythrozyten nachweisen. Es folgt eine Mangelversorgung des zentralen Tumorgewebes mit Reduktion des Metabolismus und anschließendem Zelltod (Ekelund et al., 1977).

IV. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION

Nach lokalen Lymphknoten-Metastasen ist die Leber das Organ mit der häufigsten Metastasen-Lokalisation. Sie ist allerdings das Organ, das am häufigsten von hämatogenen Metastasen befallen wird, gefolgt von der Lunge. Lunge und Leber spielen im Metastasierungsprozeß der verschiedenen Tumorleiden eine besondere Rolle, da sie meist das primäre Filterorgan bzw. das Organ der primären Metastasen-Manifestation sind, sei es von den malignen Tumoren im Einflußbereich der Vena portae oder der Vena cava. Bevor der generalisierte Metastasierungsprozeß eines Tumorleiden einsetzt, finden sich in diesen beiden Organen zumeist die primären hämatogenen Metastasen. Dies bedeutet auch, daß in diesem Stadium der Metastasierung möglicherweise noch ein wirksames therapeutisches, zumeist operatives Vorgehen sinnvoll erscheint. Es war die Absicht und der Inhalt der vorliegenden Arbeit eine möglichst genaue Darstellung und Analyse der Lebermetastasierung mit ihren besonderen patho-physiologischen Mechanismen zu vermitteln. Hierzu wurde das Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München in den Jahren von 1970 bis 1980 statistisch aufgearbeitet, sämtliche Fälle verstorbener Patienten mit malignen Tumorleiden einer besonderen Analyse unterworfen, hiervon gesondert jene Fälle ausgesucht, die eine Lebermetastasierung aufwiesen. Um die gesamte Problematik der Lebermetastasierung zu erfassen, wurde noch eine kurze Zusammenfassung der Literatur über die patho-physiologischen Zusammenhänge

der Metastasierung in der Leber dem statistischen Teil angeschlossen.

Annähernd 30 %, nämlich 2.441 Patienten, waren in dem genannten Zeitraum direkt an ihrem Tumorleiden oder an dessen Folgen verstorben. Von diesen hatten 1.018 hämatogene Metastasen, darunter wiederum 59,7 % Lebermetastasen. 38,8 % wiesen Lungenmetastasen und 36,2 % Wirbelsäulenmetastasen auf. Bezogen auf sämtliche Tumorerkrankungen ergab sich eine Leberbeteiligung von 29,9 %. Eine Zusammenstellung gleichen Inhaltes verschiedener Autoren der letzten Jahrzehnte ergab einen Durchschnittswert metastatischer Leberbeteiligung von 32,6 %, wobei die Werte zwischen 26,5 % (Jasnogrodsky, 1907) und 49,4 % (Abrams et. al., 1950) schwanken. Bei diesen erheblichen prozentualen Unterschieden stellt sich die Frage, warum in den einzelnen Sektionsstatistiken derart auffallende Häufigkeitsschwankungen in der Lebermetastasierung nachzuweisen sind. Willis (1973), der sich speziell mit der hämatogenen Metastasierung und insbesondere mit der Lebermetastasierung beschäftigt hat, konnte eine metastatische Leberbeteiligung bei malignen Tumorleiden in 36 % der Fälle nachweisen. Seine Ansicht, daß diese Ergebnisse mit der Genauigkeit bzw. der Technik der Sektion zusammenhängen, blieb zwar unwidersprochen, ist jedoch in sich etwas widersprüchlich. Obwohl er bei Obduktionen von malignen Tumoren ein besonderes Augenmerk auf eine mögliche Leberbeteiligung legte und nach seiner Meinung eine besondere Sorgfalt auf die Sektion der Leber verwandte, wiesen seine Ergebnisse keinesfalls die zu erwartende, hohe Meta-

stasierungsfrequenz in der Leber auf, sondern zeigten nur Werte, die wenig über den Durchschnitt anderer Untersucher lagen, ohne prozentuale Spitzen zu erreichen, wie Abrams und Pickren (1950, 49,4 % und 1982, 41,4 %). Daß die Sektionsgenauigkeit bzw. auch die Technik eine wichtige Rolle bei der Auffindung von Metastasen spielt, bleibt unwidersprochen. Bei den z. T. auffallend differenten Ergebnissen muß man allerdings nach der Zusammensetzung des Sektionsgutes fragen, was aus den verschiedenen Arbeiten nicht immer eindeutig hervorgeht. Wenn in einer Sektionsstatistik vorwiegend intestinale Tumoren erscheinen, ist zu erwarten, daß die Leber mit einem hohen Prozentsatz an der Metastasierung beteiligt ist, hingegen bei Tumoren, die vornehmlich über die Vena cava primär die Lunge erreichen, wird eine hämatogene Lungenmetastasierung überwiegen. Das bedeutet, daß in Regionen, wo bestimmte Tumoren häufiger zu beobachten sind als in anderen, auch eine unterschiedliche Metastasen-Häufigkeit in den einzelnen Organen zu beobachten ist. Vergleichen wir die Häufigkeit der malignen Tumoren unseres Sektionsgutes der vergangenen 10 Jahre mit der Mortalitätsstatistik von Südbayern (Regierungsbezirk Oberbayern, Oberpfalz und Schwaben) so finden sich hier durchaus vergleichbare Daten, d. h., unsere Obduktionsstatistik spiegelt die lokale Mortalitätsstatistik wider. Es findet sich ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis zwischen gastrointestinalen Tumoren, die also primär in die Leber metastasieren und solchen, die als sog. Cava-Typen bezeichnet werden, also primär in die Lunge metastasieren.

Das Argument einer unterschiedlichen Sektionstechnik bzw. mangelnde Sektionsgenauigkeit trifft für das hier untersuchte Obduktionsgut mit Sicherheit nicht zu, obwohl das Institut in bezug auf die Gesamthäufigkeit der Lebermetastasierung an unterer Stelle der zusammenfassenden Statistiken zu finden ist. Jede Sektion wird in diesem Institut neben dem Sekanten von 2 weiteren, voneinander unabhängigen Ärzten überprüft und am gleichen Tag noch klinisch demonstriert, wobei gerade die Frage einer Lebermetastasierung bei der fast immer entsprechend durchgeführten Diagnostik zur Frage steht und also auch der Leber zweifelsohne eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird, nicht anders allerdings als den übrigen Metastasenorganen. Verdächtige Stellen innerhalb der Leber werden grundsätzlich einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen, die nicht selten von drei, grundsätzlich jedoch von zwei Untersuchern beurteilt werden, so daß auch eventuelle Mikrometastasen mit großer Wahrscheinlichkeit erfaßt werden.

In diesem Zusammenhang ist ein weiterer Kausalfaktor von Bedeutung, der allerdings statistisch nur schwer faßbar ist. Es sterben nicht alle Patienten im Endstadium ihres Tumorleidens, sondern früher, entweder an den unmittelbaren Folgen des Tumors oder aber an den Folgen der Therapie. Derartige Karzinom-Patienten zeigen dann bei der Obduktion nicht immer das für das Karzinom charakteristische Ausbreitungsmuster. Hier spielt also auch die stets einem Wandel unterworfenen mehr oder weniger aggressiven Therapie eine sehr wichtige Rolle, die sicherlich das Metastasierungs-

verhalten von Malignomen beeinflussen kann. Wie weit jedoch derartige Faktoren den Metastasierungsprozeß beeinflussen, läßt sich sowohl patho-physiologisch als auch statistisch nicht oder nur sehr schwer erfassen. Eine Analyse der Bedeutung all dieser verschiedenen Faktoren würde wahrscheinlich die unterschiedlichen Obduktionsergebnisse bei den einzelnen Untersuchern erklären.

Worin liegt die Ursache der hohen metastatischen Leberbeteiligung? Sicher erklärt sich ein Teil dieser hohen Frequenz durch die Tatsache des doppelten Blutzuflusses über die Vena portae und die Arteria hepatica, womit alle Tumoren des Gastrointestinaltraktes und des Bronchialsystems die Leber als primären Organfilter erreichen. Ein nicht unerheblicher Anteil metastatischer Leberbeteiligung fällt jedoch auf jene Malignome, die die Leber erst sekundär über eine primäre Manifestation in den Lungen erreichen, wie im Prinzip alle jene Tumoren, die nach Walther (1948) als sog. Cava-Typen bezeichnet werden, aber auch das bei der Frau so häufige Mammacarcinom, dessen Metastasierungsmechanismus auch heute noch große Probleme aufwirft.

Daß hier jedoch neben dem Kreislaufsystem noch eine andere Ursache für die häufige Manifestation von Metastasen in der Leber in Frage kommt, zeigt die Tatsache, daß die Leberbeteiligung bei jenen, oben erwähnten Tumoren, die die Leber erst sekundär erreichen, auch höher liegt

als in der Lunge, deren Gefäßbett also gelegentlich von Tumorzellen durchflossen wird, ohne daß hier Metastasen entstehen. Die Ursache mag in verschiedenen Faktoren liegen. Zum einen scheint das Kapillarsystem der Leber die Absiedlung von Tumorzellen zu begünstigen. Die Tatsache, daß die Sinusoide keine Basalmembranen besitzen, sondern von den Trabekeln der Hepatozyten nur durch schmale Endothelien und einen mit Flüssigkeit gefüllten Raum (Dissé-Raum) getrennt sind, ermöglicht zweifelsfrei eine leichtere und schnellere Migration der malignen Zellen in das Parenchym mit Verdrängung der Hepatozyten. Ein wichtiges Argument, das in diesem Zusammenhang immer wieder angeführt wird, ist die Tatsache des hohen Minutenvolumens, also der großen Blutmenge von 1.500 ml, die pro Minute die Leber durchströmen, was bedeutet, daß die immer im Blut strömenden Tumorzellen häufiger als andere Organe die Leber passieren. Dieses Argument trifft allerdings auch auf die Lunge zu, die ein noch höheres Minutenvolumen aufweist als die Leber. Ein weiterer entscheidender Faktor bedeutet die Tatsache, daß die Leber einen hervorragenden Nährboden für Tumorzellen darstellt. Hierauf basiert die sog. Seed-and-Soil-Theorie von Paget (1889). Aufgrund ihres hohen Gehaltes verschiedenartiger Stoffwechselbestandteile, die entweder gespeichert oder kontinuierlich über die Vena portae der Leber zugeführt werden, wird eine Implantation der Tumorzellen begünstigt. Hier mag wohl auch eine Ursache dafür liegen, daß so viele experimentell erzeugten Tumoren, die sonst nur eine geringe Metastasierungsneigung aufweisen,

vornehmlich in die Leber metastasieren.

Tumorzellen erreichen auf verschiedenen Wegen die Leber:

1. Hämatogen entweder über die Arteria hepatica oder Vena portae.
2. Lymphogen, wobei hier eine retrograde Tumorzellausbreitung in der Leber erfolgen muß, da die Lymphe entgegen der Richtung des Blutstromes vom Leberparenchym zum Hilus verläuft.
3. Per continuitatem und dabei handelt es sich meistens um Malignome, die von anderen Organen ausgehen, die der Leber unmittelbar benachbart sind, wie etwa das Magenkarzinom, aber insbesondere natürlich Gallenblasenkarzinome und gelegentlich Pankreaskarzinome.

Während der letztere Weg nur selten beobachtet wird und also eine untergeordnete Rolle bei der Lebermetastasierung spielt, ist der Grad der Beteiligung der lymphogenen Metastasierung nur schwer erfaßbar. Dennoch ist trotz gegenteiliger Ansicht allerdings nur weniger Beobachter anzunehmen, daß die lymphogene Metastasierung in die Leber in Hinblick auf die Gesamtmetastasierung eine eher untergeordnete Rolle spielt, wobei allerdings einige Tumoren ausgenommen werden müssen, wie z. B. das Ovarial-Karzinom und auch jene Tumoren, die gehäuft per continuitatem nach Einbruch von außen in kleinere Lymphspalten in die Leber metastasieren. Die Schwierigkeit

besteht sicher in der Differenzierung zwischen einer echten lymphogen entstandenen Metastase und einer hämatogenen Metastase. Bei ausgeprägter Organmetastasierung ist wiederholt eine entsprechende Lymphangiosis carcinomatosa zu beobachten, ohne daß jedoch, in Anbetracht des gesamten Ausbreitungsmusters des Tumors an der hämatogenen Metastasierung ein Zweifel besteht. Die Leber zeigt bei einigen Malignomen eine ausgeprägte Karzinose der serösen Häute im Rahmen einer allgemeinen Peritonealkarzinose. Es ist nicht ausgeschlossen und sogar wahrscheinlich, daß diese kapsuläre Metastasierung über einen lymphogenen Abfluß schließlich auch zu intraparenchymatösen Metastasen führen kann, ein Mechanismus, der wahrscheinlich die hohe Leberbeteiligung bei den für diese Metastasierungsform typischen Ovarialkarzinomen erklärt. Zweifellos ist jedoch der wichtigste Mechanismus der Lebermetastasierung der hämatogene Weg, sei es venös oder arteriell.

Wenn man die Metastasierungsfrequenzen einzelner Tumoren in die Leber betrachtet, so fallen wider Erwarten erhebliche Unterschiede auf, was vornehmlich jene Tumoren betrifft, von denen man aufgrund ihres Zuflusses zur Leber eine vergleichbar hohe Metastasierung erwarten würde. Dies trifft insbesondere für das Magenkarzinom zu, und hier liegt in Anbetracht der Häufigkeit dieses Tumors im vorliegenden Sektionsgut möglicherweise eine Ursache,

warum die gesamte Metastasierungsfrequenz in die Leber im Krankengut im unteren Drittel vergleichbarer Statistiken anzufinden ist. Während in dem vorliegenden Sektionsgut bei den Magenkarzinomen eine metastatische Leberbeteiligung von 17,1 % nachzuweisen war, fand Pickren eine Beteiligung bei seinen Magenkarzinomen von 53,6 %. Worin ist dieser augenfällige Unterschied begründet? Über die Zusammensetzung des Patientengutes von Pickren ist wenig zu erfahren. Bekannt ist jedoch, daß die Magenkarzinom-Fälle der vorliegenden Untersuchung fast alle bereits einer ausgiebigen Therapie unterworfen waren, und zwar meist in Zusammenhang mit ausgedehnten operativen Eingriffen. In einem großen Teil der Fälle war eine Netzresektion mit Lymphnodektomie und mit Milzexstirpation vorgenommen worden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß durch den therapeutischen Eingriff das ursprünglich zu erwartende Metastasierungsverhalten des Karzinoms verändert wurde, die Leber also nicht mehr das hauptsächliche bzw. ausschließliche Metastasierungsorgan ist. Diese Hypothese ließe sich dadurch untermauern, wenn wir das Magenkarzinom mit einem Tumor vergleichen, der meist erst in seinem Endstadium entdeckt wird oder oftmals erst an seinen Metastasen erkannt wird, nämlich dem Pankreaskarzinom. Dieses zeigt eine außergewöhnlich hohe metastatische Leberbeteiligung. Es wird daraus offensichtlich, daß therapeutische Konsequenzen, in diesem Fall offensichtlich vorwiegend

eine chirurgische, einen erheblichen Einfluß auf die Metastasierungsart und -häufigkeit eines Primärtumors haben können. Nicht geklärt ist die Zusammenhangsfrage, welchen Einfluß der jeweilige histologische Tumortyp auf die Metastasierung haben kann. Gezielte Untersuchungen verschiedener Typen der Bronchuskarzinome haben bei den verschiedenen histologischen Tumortypen auch z. T. unterschiedliche Metastasierungsverhalten mit Ausbildung unterschiedlicher Metastasierungsmuster ergeben. Sicherlich beeinflußt der Malignitätsgrad Metastasierungsverhalten und -frequenz eines Malignoms.

Auf die Wirkung der modernen operativen und Chemotherapie wurde schon einmal hingewiesen. Als wichtiges Beispiel steht heute die Metastasierung des Mammakarzinoms. Es ist ohne Zweifel, daß Karzinompatienten heute durchschnittlich länger leben als in früheren Zeiten, zumindest in den Zeiten vor Einführung der Chemotherapie. Im Vergleich zu früheren Zeiten fällt jetzt auf, daß in Obduktionsstatistiken die Leber als Ort einer Metastasierung beim Mammakarzinom wesentlich häufiger beteiligt ist. Das ist so zu verstehen, daß die Patienten in früheren Zeiten das fortgeschrittene Stadium ihrer Tumormetastasierung, und der Leberbefall beim Mammakarzinom gehört in einem großen Teil der Fälle sicher zur Sekundärmetastasierung, nicht erleben konnten, weil die Primärmetastasierung z. B. in Form einer massiven Lungenkarzinose bereits den Tod herbeiführte. Mit der modernen Radiotherapie

kommt es jedoch zu einer massiven Suppression der Lymphangiosis carcinomatosa in der Lunge beim Mammakarzinom, die Instillation von Zytostatika in die Pleurahöhle reduziert bzw. retadiert die Pleurakarzinose, verhindert jedoch letztlich nicht die weiterfortschreitende Tumor-Dissemination.

Lebermetastasen werden bei Frauen häufiger beobachtet als bei Männern. Das hängt mit der unterschiedlichen Häufigkeit der verschiedenen Primärtumoren bzw. geschlechtsspezifischer Tumoren zusammen. Bei den Frauen überwiegen die Genitaltumoren und Mammakarzinome, die eine z. T. ausgeprägte Neigung zur Lebermetastasierung aufweisen. Dafür finden sich beim männlichen Geschlecht sehr häufig Bronchialkarzinome, die gleichfalls eine hohe Lebermetastasierung zeigen. Keine Geschlechtsdifferenzen finden sich in bezug auf die Metastasierungsfrequenz in Abhängigkeit vom Alter. Mit zunehmendem Alter nimmt die Neigung zur Lebermetastasierung, zur Metastasierung überhaupt, bei beiden Geschlechtern kontinuierlich in gleichem Verhältnis ab. Die Ursache für diese verminderte Metastasierungsfrequenz, die auch bei anderen Organen zu beobachten ist, sind vielfältiger Natur. Ein wichtiger Faktor scheint die verminderte Aggressivität maligner Tumoren in höherem Alter zu sein, also ein besonderes zellbiologisches Problem. Eine andere Erklärung mag die Tatsache sein, daß ältere Patienten oft eher

an den lokalen Folgen bzw. den Folgen der aggressiven operativen bzw. Chemotherapie versterben als jüngere, widerstandsfähigere Patienten.

Auffällig in der Untersuchung war der unterschiedliche metastatische Leberbefall verschiedener Tumoren bei Männern und Frauen. Dabei finden sich z. T. ganz erhebliche prozentuale Unterschiede. Hierfür eine plausible Erklärung zu finden ist schwierig und war nicht Aufgabe der vorliegenden Untersuchung. Interessant wäre jedoch, ob es sich bei den Karzinomen mit unterschiedlicher Metastasierungsfrequenz bei beiden Geschlechtern um unterschiedliche oder gleiche Tumortypen gehandelt hat. Eine andere Frage ist, ob hier möglicherweise hormonelle Einflüsse eine bestimmte Rolle gespielt haben, zumindest in bezug auf einige bestimmte Tumoren. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß sich derartig auffallende Unterschiede nur in den z. T. geringen Fallzahlen zeigen und mit steigender Fallzahl eine Angleichung bei beiden Geschlechtern zu beobachten wäre. Pickren et. al. (1982), fand jedenfalls in seiner Studie, die auf einem weitaus größeren Sektionsgut basierte, keinen signifikanten Unterschied in der Lebermetastasenfrequenz einzelner Tumoren bei Männern und Frauen.

Die Lebermetastasen wurden nach rein morphologischen Gesichtspunkten, der Form sowie der Anzahl aufgeschlüsselt. Eine solche Untersuchung war insofern sinnvoll, als sich hier möglicherweise in bezug auf

Primärtumoren bzw. histologische Tumortypen Eigenarten zeigen könnten, die möglicherweise auch für diagnostische Konsequenzen eine Rolle spielen könnten. In einem geringeren Prozentsatz fanden sich ausschließlich solitäre Lebermetastasen (8 %), bis 5 Metastasen wurden in knapp 16 % der Fälle beobachtet und multiple Metastasen in beiden Leberlappen in annähernd 54 % der Fälle. Der Rest von 21 % fiel auf sogenannte Metastasenlebern, d. h., eine praktisch vollständige Durchsetzung der Leber durch Tumorgewebe, wobei das Restparenchym stark verdrängt und oftmals nur noch mikroskopisch nachweisbar ist. Untersucher mit gleicher Fragestellung fanden annähernd gleichartige Ergebnisse (Pickren et. al., 1982). Die Ursachen hierfür sind wiederum vielfältig. In einem fortgeschrittenen Tumorleiden metastasieren fast sämtliche Tumoren in die Leber, nur die Bronchuskarzinome und die gastrointestinalen Tumoren frühzeitiger. Die Funktion des Organes wird durch die Lebermetastasierung allerdings kaum beeinträchtigt, da der Mensch ohne weiteres mit 20 % seines gesamten Leberparenchyms überleben könnte. Das heißt, die Patienten sterben im Grunde sehr selten infolge einer Leberinsuffizienz, d. h., infolge eines Leberausfallskomas bei exzessiver Lebermetastasierung. Dies erklärt auch ohne weiteres, warum es letztlich zu einer so massiven Metastasierung in die Leber kommen kann, ohne daß der Patient eine entsprechende Symptomatik zeigt. Ein gleichartiger

Befall in anderen Organen, z. B. den Lungen, hätte längst zur respiratorischen Insuffizienz bzw. zum Tode geführt. Bestimmte Tumoren zeigen eine nur geringe Neigung in die Leber zu metastasieren. So finden sich bei einem Nierenkarzinom relativ selten Lebermetastasen, dieser Tumor führt oftmals über eine Hirnmetastasierung relativ frühzeitig zum Tode, ohne daß eine massive Generalisation des Tumorleidens eingetreten ist. Dadurch, daß die Patienten an einer im Laufe des Tumorleidens auftretenden lebensgefährlichen Komplikation versterben, erreichen sie eben nicht das Spätstadium der Metastasierung und somit natürlich auch keine Lebermetastasierung. Das heißt, wie schon vorher diskutiert, je länger eine Krebserkrankung besteht, desto ausgeprägter wird auch die Lebermetastasierung sein. Als gutes Beispiel sei hierfür das Mammacarzinom angeführt mit seinen außerordentlichen therapeutischen Möglichkeiten und entsprechender Lebensverlängerung und seine im Endstadium allerdings auch sehr hohen Lebermetastasierungsfrequenz. Dies konnte auch im vorliegenden Untersuchungsgut beobachtet werden. Daß der Differenzierungsgrad eines Malignoms in diesem Zusammenhang auch eine Rolle spielen kann, zeigt das Beispiel der Lebermetastasierung der Urothelkarzinome. Sämtliche Metastasenlebern der Harnblasenkarzinome waren hervorgerufen durch entdifferenzierte Urothelkarzinome mit dem Differenzierungsgrad III, während die gut differenzierten Urothelkarzinome höchstens zu solitäre Metastasen geführt haben. In gleicher Absicht

wurden die unterschiedlichen Metastasengrößen in Abhängigkeit vom jeweiligen Primärtumor untersucht. Dabei fiel auf, daß die gastrointestinalen Tumoren, also vornehmlich Adenocarcinome, meist solitäre bzw. sehr große Metastasen in der Leber ausgebildet haben, während andere Malignome, wie z. B. kleinzellige Bronchuskarzinome oder auch die relativ seltenen Nierenkarzinome, meist kleine Metastasen zeigten. Da die gastrointestinalen Tumoren primär in die Leber metastasieren, ist natürlich auch zu erwarten, daß ihre Metastasen größer sind als von anderen Tumoren, die erst sekundär in die Leber metastasieren, wie z. B. das Nierenkarzinom. Neben der Zeitsequenz, die hier bei der Entwicklung und der Dauer der Lebermetastasierung eine Rolle spielt, besteht jedoch auch ein Zusammenhang zum histologischen Tumortyp. Die Vielzahl kleiner Metastasen beim Bronchuskarzinom und die meist wenigen, allerdings sehr großen Metastasen bei den intestinalen Tumoren, vornehmlich dem Kolonkarzinom, zeigen das breite Spektrum des unterschiedlichen Metastasierungsverhaltens der verschiedenen Primärtumoren und ihrer besonderen histologischen Muster. Dies erklärt auch, daß z. B. die undifferenzierten Urothelkarzinome ein eher diffuses Wachstumsverhalten innerhalb der Leber aufweisen und nicht das typische knotige, wie die Metastasen des Kolonkarzinoms oder des Bronchuskarzinoms. Hier spielen zweifelsfrei besondere zelluläre Eigenschaften des Primärtumors und sein histologisches Wachstumsverhalten eine nicht unerhebliche Rolle. Die meisten der Lebermetastasen zeigten einen Durchmesser,

der zwischen 1 und 5 cm lag, also schon relativ groß waren, fast 17 % zeigten Metastasen größer als 5 cm im Durchmesser. Auch hier spielt natürlich die Dauer eines Tumorleidens eine Rolle und es ist anzunehmen, daß je länger ein Karzinom überlebt wird, desto wahrscheinlicher wird die Möglichkeit einer Lebermetastasierung, desto mehr Zeit haben allerdings auch die Metastasen, in der Leber zu wachsen. Das heißt, die Metastasengröße ist letztlich abhängig von der Dauer des Tumorleidens, der Lage des Primärtumors und dem biologischen Verhalten eines entsprechenden histologischen Tumortypes.

In diesem Zusammenhang wurden sämtliche Lebermetastasen nach dem histologischen Tumortyp aufgeschlüsselt und den entsprechenden Primärtumoren zugeordnet. Da bekanntlich bei den Primärtumoren Adenocarcinome überwiegen, ist es nicht verwunderlich, daß der häufigste histologische Tumortyp bei den Lebermetastasen auch drüsig gebaute Karzinome waren. Diesen folgten mit weitem Abstand undifferenzierte histologische Tumortypen von verschiedenen Tumoren sowie kleinzellige Karzinome, wobei es sich fast ausschließlich um Bronchuskarzinome handelte, gefolgt von den Plattenepithelkarzinomen mit nur 8,4 %. Alle übrigen Tumoren waren mit 6 % vertreten. Welche Bedeutung der histologische Tumortyp bei einer Metastasierung, insbesondere der Lebermetastasierung, hat, zeigt das Beispiel, wenn die einzelnen histologischen Tumortypen aufgeschlüsselt werden nach ihrer Neigung, in die Leber zu metastasieren. Da zeigen dann die klein-

zelligen Karzinome den höchsten metastatischen Leberbefall mit 51 %, gefolgt von den Adenocarcinomen mit 33 %, den undifferenzierten Karzinomen sowie mit 16,4 % den Plattenepithelkarzinomen, die eine auffallend geringe Neigung zur Lebermetastasierung zeigen. Die häufige Beteiligung der Adenocarcinome an der Lebermetastasierung erklärt sich durch die Tatsache, daß die Tumoren, die auch am häufigsten in die Leber metastasieren, nämlich die Karzinome des Gastrointestinaltraktes, fast ausschließlich Adenocarcinome sind. Schlüsselst man die Primärtumoren des Gastrointestinaltraktes nach dem histologischen Tumortyp auf, so überwiegen mit fast 90 % die Adenocarcinome verschiedenen Differenzierungsgrades und es finden sich dabei nur wenige undifferenzierte Karzinome oder aber Plattenepithelkarzinome (vorwiegend Magen und Gallenblase). Die auffallende Neigung der kleinzelligen Karzinome in die Leber zu metastasieren, ist wahrscheinlich nur ein Ausdruck ihres hohen Malignitätsgrades, denn bekanntlich zeigen die kleinzelligen Karzinome im Gegensatz zu anderen Malignomen eine sehr breite Metastasenstreuung. Ebenso auffallend ist die relativ geringe Neigung der Plattenepithelkarzinome in die Leber zu metastasieren. Dabei ist allerdings einzuschränken, daß praktisch nur die Plattenepithelkarzinome des Bronchus primär und direkt in die Leber metastasieren, die häufigen Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches sowie die Portiokarzinome dagegen erst im fortgeschrittenen Tumorleiden und sekundär in die Leber metastasieren. Derartige Tatsachen ergeben jedoch wichtige und interessante Hinweise zur Bestimmung eines bis dahin unbe-

kannten Primärtumors aus einer Lebermetastase. Da fast alle kleinzelligen Tumoren von Bronchialkarzinomen abstammen, ist bei Vorliegen einer Lebermetastase eines solchen Tumortyps in 85 % der Fälle ein primäres Bronchuskarzinom zu erwarten. Ähnliche Einschränkungen lassen sich auch bei Lebermetastasen von Plattenepithelkarzinomen machen. Bei den undifferenzierten Karzinomen und den Adenocarcinomen bietet sich jedoch ein sehr breites Spektrum an, wo bei den letzteren vornehmlich an Karzinome des Gastrointestinaltraktes zu denken ist.

Die Aufschlüsselung der Lebermetastasen nach Gewicht in bezug auf Alter, Geschlecht und histologischen Tumortyp erbrachte keine wesentlichen Erkenntnisse. Zweifelsfrei nimmt das Lebergewicht durch den Metastasenbefall teilweise erheblich zu und bei Männern in höherem Maße als bei den Frauen. Das höchste Einzelgewicht einer Metastasenleber betrug dabei 8.400 g, also praktisch das fünffache des Normalgewichtes. Dabei zeigen Lebermetastasen von Adenocarcinomen durchschnittlich die höchsten Lebergewichte, wobei die meisten den gastrointestinalen Tumoren, und zwar den Magenkarzinomen und Rektumkarzinomen entstammten. Wie schon erwähnt, ist die Ursache für die Entwicklung einer derartig massiven Lebermetastasierung nicht der histologische Tumortyp sondern einfach die Tatsache, daß für diese Karzinome der primäre hämatogene Metastasierungsort die Leber ist und sich hier eben über lange Zeit große Metastasen entwickeln können. Demzufolge finden sich bei Lebermetastasen anderer Primärtumoren wesentlich geringere Leber-

gewichte, vornehmlich bei den langsam wachsenden Plattenepithelkarzinomen, die meist erst im Endstadium zur generalisierten Metastasierung führen. Das bedeutet, daß die Höhe des Lebergewichtes bei der Metastasierung letztlich abhängig ist vom Ort des Primärtumors und natürlich auch von der Zeitdauer des Tumorleidens. Auch hier mag der Malignitätsgrad eines Tumors eine Rolle spielen, wie die undifferenzierten Urothelkarzinome mit Ausbildung von schweren Metastasenlebern gezeigt haben. In diesem Zusammenhang ist noch zu bemerken, daß praktisch kein anderes Organ Metastasen von derartigem Ausmaß aufweist wie die Leber, was, wie schon diskutiert, davon abhängt, daß der Mensch eben auch mit einem geringen Restparenchym noch überleben kann, wenn bei anderen Organen bereits eine massive Funktionsstörung durch die Metastasierung zum Tode geführt hat. Wie weit möglicherweise Organstruktur bzw. Veränderungen des Gefäßbettes bei der Lebermetastasierung eine Rolle spielen, zeigen die Untersuchungen der metastatischen Leberbeteiligung bei Patienten mit gleichzeitigem zirrhotischem Umbau. Auf die morphologische Bedeutung der vaskulären Struktur der Leber im Metastasierungsprozeß wurde bereits hingewiesen. Gerade das vaskuläre Bett der Leber ist bei einem zirrhotischen Umbau natürlich besonders betroffen. Charakteristisch ist, daß die typischen Lebersinusoide ihren spezifischen Charakter verlieren. Es bilden sich Kapillaren mit basalmembranähnlichem Aufbau, die aufgrund ihrer jetzt verstärkten Struktur eine Tumordinvasion zweifelsfrei erschweren. Neben der hämodynamischen Veränderung des Leberstrombettes und

der gleichzeitig veränderten lymphatischen Zirkulation, bestehen jedoch möglicherweise auch andere metabolisch-enzymatische Veränderungen, die eine Metastasierung in die zirrhotische Leber beeinflussen könnten. Im vorliegenden Untersuchungsgut zeigte sich im Vergleich zur nicht umgebauten Leber bei den Zirrhotikern eine deutlich reduzierte Neigung, in die Leber zu metastasieren. Das widerspricht allerdings experimentellen Untersuchungen, bei denen z. T. deutlich erhöhte Metastasierungsfrequenzen bei zirrhotisch umgebauten Tierlebern beobachtet wurden. Fisher et. al. (1960), vermutete einen von den regenerierenden Parenchymknoten produzierten Wachstumsfaktor, der sich gleichzeitig positiv auf das Metastasenwachstum bzw. das Angehen von Metastasen in der Leber auswirkte. Daß ein derartiger "Promotor-Faktor" eine Rolle bei der Lebermetastasierung spielen kann, zeigt, zumindest im Experiment, die Tatsache, daß bei Ratten nach partieller Hepatektomie, eine ganz außergewöhnliche Neigung zu Metastasenbildung bei zugleich implantierten Tumoren zu beobachten ist. Beim Menschen allerdings scheint der vollständige Leberumbau die Möglichkeit der Metastasenbildung in der Leber zu verringern. Ein Grund, der allerdings außerhalb der bisher morphologischen Betrachtung liegt, ist möglicherweise auch der Tatbestand, daß die Leberzirrhose in anderen, vornehmlich jedoch in jüngeren Lebensabschnitten, auftritt als die typischen Tumorleiden, nämlich meistens früher und um 10 Jahre verschoben, d. h., daß die Patienten mit einer Leberzirrhose das Tumoralter nicht erreichen und vorher an den Folgen einer Zirrhose versterben.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, das Problem der Lebermetastasierung in möglichst umfassender Weise darzustellen. Abschließend kann nun gesagt werden, daß in dieser Untersuchung aufgrund der zahlenmäßigen Größe des Materials bei vielen Fragestellungen signifikante Aussagen gemacht werden konnten, die im wesentlichen mit Ergebnissen anderer Untersuchungen übereinstimmen. Geringe Unterschiede ergeben sich aus der Verschiedenheit des Grundmaterials. Darüber hinaus muß der Tatsache Rechnung getragen werden, daß die aufgrund der Statistik gemachten Aussagen die Verhältnisse zum Zeitpunkt des Todes widerspiegeln und daher nur in beschränktem Maße auf den lebenden Menschen übertragbar sind.

V. LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMS, H. L., SPIRO, R., GOLDSTEIN, N.:
Metastases in carcinoma; Analysis of 1.000 autopsied cases.
Cancer 3:74-85, 1950

ACKERMANN, N. B.:
The blood supply of experimental liver metastases.
IV. Changes in vaskularity with increasing tumor growth.
Surg. 75:589-596, 1974

ALKEN, C. E., SÜKERLAND, J.:
Urologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979, pp. 238-242

ALVERDES, K.:
Grundlagen der Anatomie
Leipzig, VEB Georg Thieme 1974

BARZ, H., BARZ, D.:
Zur Verteilung der Metastasen der Lungengeschwülste
Arch. Geschwulstforschung 52:561-568, 1982

BASSERMANN, R.:

Zur Entwicklung und Vaskularisation von Lebermetastasen.

Habilitationsschrift, München 1981

BILZ, G.:

Über die Häufigkeit der bösartigen Geschwülste im Jenaer
Sektionsmaterial in den Jahren 1910 - 1919.

Z. f. Krebsforschung 19:292-324, 1922

BLANCHARD, R. J. W., GROTENHUIS, I., LA FAVE, J. W., PERRY, J. F.:

Blood supply to hepatic V2-carcinoma implants as measured
by radioactive mikrospheres.

Proceedings Soc. Exp. Biol. 118:465-468, 1965

BOLCK, F., MACHNIK, G.:

Leber und Gallenwege.

In: W. Dörr, G. Seifert, E. Oelinger: Spezielle patholo-
gische Anatomie. Bd 10. Springer Verlag.

Berlin, Heidelberg, New York 1978

BREEDIS, C., YOUNG, G.:

The blood supply of neoplasms in the liver.

Am. J. Path. 30:969-985, 1954

BRIESE, D.:

Zur Kenntnis der primären Lungenkarzinome mit statistischen Angaben.

Frankf. Z. f. Path. 23:48-55, 1920

BROSS, I. D. J., BLUMENSON, L. E.:

Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing sites.

In: L. Weiss: Fundamental aspects of metastasis.

North-Holland Publ. Co., Amsterdam, Oxford 1976

CAMPBELL, F. R.:

Ultrastructural study of liversinusoids during invasion by leukemic myelocytes.

J. Natl. Cancer Inst. 58:369-376, 1977

CARR, I., MC GINTY, F., NORRIS, P.:

The fine structure of neoplastic invasion: invasion of liver, skeletal muscle and lymphatic vessels by the Rd/3 tumor.

J. Path. 118:91-99, 1976

CAYER, D., SOHMER, M.:

The duration of life without operation in patients with tumor metastatic to the liver demonstrated by needle aspiration biopsy.

Cancer 9:141, 1956

CHEW, E. C., JOSEPHSON, R. L., WALLACE, A. C.:
Morphologic aspects of the arrest of circulating cancer
cells. In: L. Weiss: Fundamental aspects of metastasis.
North-Holland Publ. Co., Amsterdam, Oxford 1976, pp. 121-150

CHOY, S. Y., CHOI, H. Y.:
Causes of death and metastatic pattern in patients with
mammary cancer. Ten-Year autopsy study.
Am. J. Clin. Pathol. 73:232-234, 1980

COSSEL, L.:
Über das Auftreten von Basalmembranen an den Lebersinusoiden
Beitr. path. Anat. 134:103-112, 1966

COSSEL, L.:
Elektronenmikroskop. Befunde über den Zusammenhang
zwischen Blutgerinnung und Kapillardurchlässigkeit.
Beitr. path. Anat. 135:377-389, 1967

COSSEL, L.:
Funktionszustände an den Lebersinusoiden im elektronen-
mikroskop. Bild.
Beitr. path. Anat. 137:287-297, 1968

COSSEL, L.:

Elektronenmikroskop. Befunde an den Lebersinusoiden durch
Injektion gefäßabdichtender Substanzen in die Pfortader.
Zbl. all. Path. 116:401-409, 1972

DINGEMANS, K. P., ROOS, E.:

Ultrastructural aspects of the invasion of liver by
cancer cells (II). In: L. Weiss: Liver Metastasis
G. K. Hall, Boston 1982, pp. 51-72

EGENOLF, W.:

Über die in den Jahren 1921-29 vom Göttinger patholog.
Institut beobachteten bösartigen Geschwülste.
Z. f. Krebsforschung 31:396-431, 1930

EKELUND, L., JONSSON, N., LUNDQUIST, P.:

Tumor vessels. Angiographic-histologic correlation.
Radiologe 17:95-103, 1977

ELIAS, H., SELKURT, E., E.:

Hepaportal-lienal circulation.
In: D. J. Abramson: Blood vessels and lymphatics.
Academic Press New York, London 1962

ELIAS, H.:

Nomenclature of the intrahepatic blood vessels and ducts and its significance for surgery.

Acta hepato-splenol. 11:65-78, 1964

ELIAS, E. G., SHUKLA, S. K., MINK, F. B.:

Heparin and chemotherapy in the management of inoperable lung carcinoma.

Cancer 36:129-141, 1975

FASSKE, E.:

Die Kolonisation transplantiertter virusbildender Leukämiezellen in der Leber der Maus. Elektronenmikroskopische Untersuchungen.

Z. f. Krebsforschung 84: 257-269, 1975

FIDLER, I. J., KRIPKE, M. L.:

Metastases results from a preexisting varint cells within a malignant tumor.

Science 197:893-895, 1977

FIDLER, I. J.:

The heterogeneity of metastatic neoplasms.

In: L. Weiss and H. A. Gilbert: Pulmonary metastasis

G. K. Hall, Boston 1978, pp. 43-61

FISHER, B., FISHER, E. R.:

Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. III: Effect of surgical trauma with special reference to liver injury.

Ann. Surg. 150:731-744, 1959

FISHER, B., FISHER, E. R.:

Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. IV: Effect of cirrhosis.

Cancer 13:860-863, 1960

FISHER, B., FISHER, E. R.:

The effect of alteration of liver blood flow upon experimental hepatic metastases.

Surg. Gyn. Obstet. 112:11-18, 1961

FISHER, B. FISHER, E. R.:

Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. I: The effect of number of tumor cells injected and time of growth.

Cancer 12:926-928, 1969

FOLKMAN, J., MERCER, E., ABERNATHY, C., ILLIAMS, G.:

Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis.

J. Exp. Med. 133:275-288, 1971

GABLER, G., PECKHOLZ, T.:

Die Metastasierung des Bronchialkarzinoms. Morphologische Untersuchungen zur Frage der hämatogenen Absiedlungen.
Beitr. path. Anat. 122:452, 1960

GALL, E. A.:

Tumors of the liver. In: L. Schiff: Disease of the liver.
Lippincott, Philadelphia 1963

GASIC, G. J., etal.:

Thrombogenic activity of mouse and human tumors: effects on platelets, coagulation and fibrinolysis and possible significance for metastasis.
Z. Krebsforschung 86:263-277, 1976

GASTPAR, H.:

Stickiness of platelets and tumor cells influenced by drugs.
Thrombosis et Diathesis Hämorrhagica 42:291-303, 1970

GEDIGK, P., BECHTELSHEIMER, H.:

Kapitel Leber.

In: M. Eder, P. Gedigk: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1975, pp. 539

GILBERT, H. A., KAGAN, A. R.:

Metastases: incidence, detection and evaluation without histologic confirmation. In: L. Weiss: Fundamental aspects of metastasis.

North-Holland Publ. Co., Amsterdam, Oxford 1976, pp. 385-401

GILBERT, H. A.:

Pattern of metastasis.

Adria Laboratories, Columbus (Ohio) 1979, pp. 1-15

GLOMSET, D. A.:

The incidence of metastasis of malignant tumors of the adrenals.

Am. J. Cancer 32:57-60, 1938

GULLINO, P. M.:

Natural history of breast cancer.

Cancer 39:2697-2703, 1977

JAFFE, B., DONEGAN, W. L., WATSON, F., SPRATT, J. S.:

Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases.

Surg. Gyn. Obstet. 127:1-11, 1968

JASNOGRODSKY, L. J.:

Das Verhalten der Leber bei der Metastasierung der
Karzinome (1.078 Autopsien).

Inauguraldissertation, Basel 1907

JONASSON, D.:

Factors concerned with metastatic potential of circulating
cancer cells.

Surg. Forum. 11:53-55, 1960

KAWAGUCHI, T. et al.:

Behaviour pattern of rat ascites tumor cells arrested in
liver sinusoids; an elektron mikroskopic study.

Gann 70:177-290, 1979

KIRIGUTA, I., TODORUTIN, C., MURESAN, T., RISCĂ, R.:

Phrophylaxis of metastases formation by unspecific
immunologic stimulation associates with heparin therapy.

Cancer 31:1392-1396, 1973

KITAIN, H. v.:

Zur Kenntnis der Häufigkeit und Lokalisation von Krebs-
metastasen mit besonderer Berücksichtigung ihres
histologischen Baus.

Virchows Arch. 238:289-309, 1922

KOIJAMA, K., SAKAI, J.:

On the role of stickness of tumor cells in the formation of metastasis.

Cancer Res. 24:1887-1891, 1964

KOIKE, A., NAKAZATO, H., MOORE, G. E.:

The fate of Ehrlich cells injected into the portal system.

Cancer 16:716-720, 1963

KOIKE, A.:

Mechanism of blood borne metastases. I: Some factors affecting lodgement and growth of tumor cells in the lungs.

Cancer 19:450-460, 1964

LEE, Y. T.:

Malignant melanoma: pattern of metastasis.

CA 30:137-142, 1980

LENNER, K.:

Kapitel Blut und blutbildende Organe. In: M. Eder, P. Gedigk: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.

Springer Verlage Berlin, Heidelberg, New York 1975, pp. 394

LEWIS, W. H.:

The vascular patterns of tumors.

Bul. Hopkins Hosp. 41:156-167, 1927

LIEBER, M. M.:

The rare occurrence of metastatic carcinoma in the
cirrhotic liver.

Am. J. Med. Science 233:145-153, 1957

LISA, J., SOLOMON, C., GORDON, E. J.:

Secondary carcinoma in cirrhosis of the liver.

Am. J. Path. 18:137-180, 1942

MICHAELS, L.:

The incidence and course of cancer in patients
receiving anticoagulant therapy.

J. Medicine 5:98-107, 1974

MIELECKI, W. v.:

Anatomisches und kritisches zu 560 Obduktionen, bei denen
sich bösartige Geschwülste fanden.

z. Krebsforschung 13:505-531, 1913

NICOLSON, G. L., BRUNSON, K. W., FIDLER, I. J.:
Specificity of arrest survival and growth of selected
metastatic variant cell lines.
Cancer Res. 38:4105-4111, 1978

NILSSON, L. A. V., ZETTERGREN, L.:
Blood supply and vascular pattern of induced
primary carcinoma in rats.
Acta path. mikrobiol. scand. 71:179-186, 1967

PACK, G. T., ISLAMIT, A.:
Metastatic cancer to and from the liver.
In: G. T. Pack: Tumors of the liver.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1970

PAGET, S.:
The distribution of secondary growth in cancer of
the breast.
Lancet 1:571-573, 1889

PICKREN, J. W., TSUKADA, Y., LANE, W. W.:
Liver metastasis: analysis of autopsy data.
In: L. Weiss: Liver metastasis.
G. K. Hall Boston 1982, pp. 1-17

RAPPAPORT, A. M.:

In discussion of morphology of the liver. Conf. on
liver injury.

Trans. 11th Conf. 1952/New York 1953, pp. 150

RAPPAPORT, A. M.:

Acinar units and the pathophysiology of the liver.

In: Ch. Rouiller: The liver. Morphology, Biochemistry,
Physiology. Vol. I.

Academic Press New York 1963

RAPPAPORT, A. M., SCHNODERMANN, I. H.:

The function of the hepatic artery.

Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 76:130-175, 1976

ROSETTI, M.:

Gastroenterologische Chirurgie: Ösophagus, Kardia.

In: M. Allgöwer: Allgemeine und spezielle Chirurgie.

Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976, pp. 197-198

SACCOMANO, G.:

Diagnostic pulmonary cytology.

American Society of Clinical Pathologists 1978

SARKAR, K.:

Tumor cell invasion of hepatocytes in transplantable plasma cell neoplasm of mice.

Virchows Arch. (Cell Pathology) 11:303-309, 1972

SATTERLEE, R. C.:

Primary site of carcinoma of liver, lung and bone.

U. S. Naval Med. Bull. 40:133-135, 1942

SCHAIRER, E.:

Über die Resistenz der Rattenleber gegen Jensen Sarkom.

Z. Krebsforschung 50:329-338, 1940

SCHMÄHL, D., MECKE, R.:

Quantitative Transplantationsversuche mit dem Yoshida-Aszites Sarkom der Ratte.

Z. Krebsforschung 60:711-729, 1955

SCHMÄHL, D., OSSWALD, H., PROCHOTTA, H.:

Quantitative Untersuchungen an Ratten über die Resistenz verschiedener Organe gegen inokulierte Tumorzellen.

Z. Krebsforschung 70:130-137, 1967

SCHWARTZ, D.:

Surgical disease of the liver.

Mc Graw Hill, New York 1964

SEIFERT, G.:

Kapitel Atmungsorgane. In: M. Eder, P. Gedigk: Lehrbuch
der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.

Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975, pp. 605-609

SNYDER, W. S.:

Report of the task group of reference man.

International Commission on Radiological Protection 23,

Pergamon Press, Oxford 1975

STEIN-WERBLOWSKY, R.:

On the prevention of hämatogenous tumor metastases to
liver an lung.

Experimentia 36:108-109, 1980

SUZUKI, T., SARUMARU, S.:

Study of vascularity of tumors of the liver.

Surg. Gyn. Obstet. 134:27-34, 1972

TANNOCK, I. F.:

Population kinetics of carcinoma cells, capillary endothelia cells and fibroblasts in a transplanted mouse mammary tumor.

Cancer Res. 30:2470-2476, 1970

THORNES, R. D.:

Oral anticoagulant therapy of human cancer.

J. Medicine 5:83-91, 1974

Van den BRENK, H. A. S. et al.:

Venous diversion, trapping and growth of blood-borne cancer cells en route to the lungs.

Br. J. Cancer 31:46-61, 1975

VIADANA, E., BROSS, I. D. J., PICKREN, J. W.:

An autopsy study of some routes of dissemination of cancer of the breast.

Br. J. Cancer 27:336-341, 1973

VIADANA, E., BROSS, I. D. J., PICKREN, J. W.:

Cascade spread of blood-borne metastases in solid and nonsolid cancer of humans. In: L. Weiss, H. A. Gilbert: Pulmonary Metastasis.

G. K. Hall, Boston 1978a, pp. 143-167

VIADANA, E., BROSS, I. D. J., PICKREN, J. W.:

The metastatic spread of cancers of the digestive system
in man.

Oncology 35:114-126, 1978b

WALLACH, J. B., HYMAN, W., ANGRIST, A. A.:

Metastasis to livers in portal cirrhosis.

Am. J. Clin. Path. 23:989-993, 1953

WALTHER, H. E.:

Krebsmetastasen.

B. Schwabe, Basel 1948

WARREN, B. A.; VALES, O.:

The adhesion of thromboplastic tumor emboli to vessel
wall in vivo.

Br. J. Exp. Pathol. 53:301-312, 1972

WARREN, B. A.:

Ultrastructural aspects of the invasion of liver by
cancer cells (I). In: L. Weiss: Liver metastasis.

G. K. Hall, Boston 1982, pp. 40-48

WEISS, L.:

The role of the cell periphery in metastasis.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1:97-99, 1975

WEISS, L.:

Fundamental aspects of metastasis.

North-Holland, Amsterdam 1976

WEISS, L.:

Tumornecrosis and cell detachment.

Int. J. Cancer 20:87-92, 1977

WEISS, L.:

Liver metastasis.

G. K. Hall, Boston 1982

WILLIS, R. A.:

The importance of venous invasion in the development
of metastatic tumors in the liver

J. Path. Bact. 849-861, 1930

WILLIS, R. A.:

A review of 500 consecutive cancer necropsies.

Med. J. Austral. 23:258, 1941

WILLIS, R. A.:

The spread of tumors in the human body.

Butterworth, London, Southampton 1973, pp. 175-183

WRIGHT, R. D.:

The blood supply of newly developed epithelial tissue
in the liver.

J. Path. Bact. 45:405-414, 1937

ZEIDMAN, W., GAMBLE, J., CLOVIS, W. L.:

Immediate passage of tumor cell emboli through the liver
and kidney.

Cancer Res. 16:814-815, 1956

ZEIDMAN, J.:

The fate of circulating tumor cells. I. Passage of cells
through capillaries.

Cancer Res. 21:38-39, 1961

LEBENS LAUF
Stefan Messner

Geboren am 5.4.1956 in München als Sohn von
Franz Messner und seiner Frau Helga, geb. Gerling.
Besuch von Volksschule und neusprachlichem Gym-
nasium in München, Abitur im Juni 1975.

Beginn des Studiums der Humanmedizin im Winter-
semester 1975/76 bis Wintersemester 1981/82 an
der Ludwig-Maximilian-Universität München.

Medizinisches Staatsexamen im Mai 1982, Erlangung
der Approbation im Juni 1982.

